THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/recherchessurlav0010vari

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Pierre CREUZÉ**
Préparateur au Laboratoire d'hygiène

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

RECHERCHES

SUR LA

VACCINATION ANTITYPHOÏDE

Contribution à l'étude des réactions sanguines

Président : M. CHANTEMESSE, *professeur.*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	N...
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.

BALTHAZARD	DESGREZ	LECÈNE	OMBREDANNE
BERNARD	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GREGOIRE	LERI	RETTERER
BROCA (André)	GUENIOT	LŒPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CARNOT	JOUSSET (André)	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE		OKINCZYC	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

376

RECHERCHES
SUR LA
VACCINATION ANTITYPHOÏDE

I

Atteinte et mortalité par fièvre typhoïde. — Insuffisance des mesures prophylactiques. — Avantages d'une médication préventive.

Grave ou légère, curable ou mortelle, il est peu de familles dans lesquelles un ou plusieurs membres n'aient été atteints de fièvre typhoïde; riches et pauvres, citadins et paysans lui paient tribut en proportions presque égales. Véritable mal social au même titre que la tuberculose, elle atteint la collectivité dans ses œuvres vives : qui frappe-t-elle en effet de préférence? les jeunes gens de 15 à 30 ans, c'est-à-dire ce qui constitue pour l'avenir du pays, une réserve d'énergie, d'initiative et d'intelligence. En outre, combien d'entre eux qui, guéris, conservent des séquelles de la terrible infection, lesquelles constituent pour l'avenir de ces organopathies à évolution tantôt lente, tantôt rapide, mais toujours dangereuses.

C'est sans doute au souvenir de ces complications possibles jointes à ces morts terrifiantes par leur rapidité (Œuvres de la perforation ou des hémorragies) que sont dus la frayeur inspirée par la dothiénenterie et la nombreuse floraison de travaux et d'ouvrages parus sur cette question.

La découverte de l'agent spécifique par Eberth, la constatation de sa présence dans les tissus par Gaffky puis les recherches de Chantemesse et Widal, avaient permis déjà d'indiquer certaines règles de prophylaxie :

Mesures destinées à empêcher la contamination des eaux potables ou bien à assurer leur stérilisation, surveillance de certains aliments susceptibles d'être contaminés (lait, huîtres, légumes). Isolement des malades, désinfection des villes, des locaux habités par les typhiques, notion du danger que font courir les porteurs de germe. A la suite de ces mesures il y a eu une diminution incontestable des cas de fièvre typhoïde. C'est ainsi que dans l'armée le nombre des cas est passé de 4.884 cas en 1888 à 1.708 cas en 1909 et la mortalité de 801 à 211 pour la même période. A la suite des travaux d'adduction d'eau potable, la mortalité qui était à Londres de 11,1 pour 100.000 habitants est tombée à 5,8. La différence représente la morbidité due à l'infection éberthienne pour le même chiffre. Malgré tous les moyens prophylactiques employés même dans les grandes villes très surveillées, l'infection reste encore menaçante. C'est ainsi que de 1901 à 1907, on observe à Paris 15.376 cas et 2.189 décès, à Berlin de 1901 à 1906, 4.332 cas et 664 décès.

Si malgré une surveillance attentive le nombre de fièvres typhoïdes reste encore aussi élevé, que sera-ce à la campagne où l'isolement rend les mesures de précautions peu efficaces; encore faut-il tenir compte également de l'esprit de ces habitants, du manque de crédits des communes, de l'insuffisance de l'outillage de désinfection. Aux colonies les difficultés sont d'un autre ordre : distances considérables entre les différents centres, communications difficiles, manque total d'hygiène des populations indigènes. Dans l'armée s'il est relativement facile de surveiller les troupes casernées il n'en est plus de même en campagne, en manœuvres, enfin des exemples récents nous ont montré qu'en cas de guerre les conditions seraient rendues plus mauvaises encore du fait de l'encombrement, du surmenage, de l'alimentation défectueuse. Au total, le nombre annuel des décès par infection éberthienne reste élevé (6.000 environ, non compris les colonies) encore ne représente-t-il qu'une petite partie du nombre total des atteintes cliniques, si l'on ajoute à cela toutes les causes d'infection qui peuvent survenir par suite de conditions indépendantes de la volonté (modifications dans la constitution des bassins filtrants, désinfection imparfaite des locaux, des vêtements, des excreta, danger des porteurs de germes). Il est facile de se rendre compte qu'aucun d'entre nous malgré les précautions les plus minutieuses, n'est à l'abri, par suite de ces causes multiples, d'infections accidentelles sans doute, mais toujours à prévoir.

N'existe-t-il donc aucun moyen de lutter contre ce

véritable fléau, et d'enrayer une partie de ses ravages. Il semble bien, d'après les résultats obtenus, étant donné les bases scientifiques sur lesquelles elle repose, que la vaccination antityphoïde sera le procédé préventif et thérapeutique le plus efficace.

Sans doute les moyens prophylactiques sont susceptibles de diminuer dans une certaine mesure les chances d'infection, mais il faut compter avec les erreurs de la collectivité dont nous sommes tributaires. Enfin cette sorte de barrière entre nous et le danger ne répond plus aux aspirations de la médication nouvelle qui est celle de l'avenir. Prophylaxie, médicaments qui soulagent, mais ne sauraient guérir, céderont le pas aux vaccins et sérums, médication préventive et thérapeutique.

Au lieu de n'être protégé que par des moyens de défense extérieurs c'est en lui-même que l'homme portera ses armes défensives ; celles-ci sont déjà nombreuses. La surface des téguments constitue déjà une première ligne de défense contre l'invasion des germes qui menacent à tous instants de l'envahir. L'ennemi a-t-il pénétré dans l'intimité des tissus, c'est alors qu'entrent en jeu les microphages, les cellules endothéliales des capillaires tandis que le système nerveux et la nutrition générale apportent leur concours à la défense de l'organisme.

Les modifications humorales constituent également un moyen de défense de premier ordre. Tous ou presque tous nous possédons à des degrés divers, une sorte d'immunité naturelle contre la plupart des infections. Transmise par hérédité, renforcée par le pas-

sage à travers plusieurs générations elle est le fruit d'infections ancestrales lointaines jointes peut-être à des atteintes nombreuses et répétées mais légères d'agents microbiens qui sont en quelque sorte des vaccinations.

Mais si cette immunité naturelle est le propre de la plupart d'entre nous, elle constitue une tendance heureuse à la lutte antimicrobienne plutôt qu'une véritable immunité. Il faudrait réserver ce dernier terme à ces propriétés qu'acquièrent au cours d'une infection et que conservent les éléments organiques. Cet état bactéricide des humeurs leur permet de lutter non seulement contre l'infection actuelle, mais aussi contre de futures atteintes.

Dans beaucoup de maladies infectieuses et en particulier dans la typhoïde, la récidive constitue une éventualité assez rare ; une première atteinte assure donc une préservation efficace contre une seconde. Il vient tout naturellement à l'esprit de déterminer une infection artificielle et voulue, de créer ainsi une modification des humeurs et d'obtenir une immunisatiou de l'organisme par l'inoculation isolée ou répétée d'agents spécifiques pathogènes atténués ou morts.

Comme nous le disions au début de ce chapitre, ce procédé de vaccination existe pour la fièvre typhoïde. Il est même permis de supposer qu'avec les perfectionnements qui y seront apportés celle-ci disparaîtra avec le temps de l'horizon des duretés humaines.

II

Le vaccin et ses bases expérimentales

Elles remontent au jour où l'on réussit à immuniser des animaux à l'aide de bacilles tués.

C'est en 1886 que Simmonds et Fraenkel, Sirotinin, Beumer et Peiper en Allemagne, Chantemesse et Widal en France constatèrent, en effet, que de petits animaux auxquels on avait au préalable inoculé de faibles doses de cultures vivantes de bacilles d'Eberth résistaient à des injections du même bacille faites ultérieurement.

La vaccination antityphoïde a pour base fondamentale la constatation du fait suivant par MM. Chantemesse et Widal : « Les stries des tubes de gélatine sur lesquelles avaient été cultivés des bacilles typhiques et dont la surface avait été raclée ne permettaient pas le développement de nouveaux bacilles d'Eberth qu'on y ensemençait. Le terrain était devenu comme vacciné. Il se passait donc dès le milieu de culture un phénomène analogue à celui qui survient dans le sang du malade après une fièvre typhoïde : une première atteinte en effet semble conférer l'immunité contre une récidive. »

Mais la plupart de ces auteurs, notamment Sirotinin,

Beumer et Peiper prétendaient que de cette façon les animaux succombaient non pas par suite d'une infection spécifique, mais d'une infection banale. Il suffisait, disaient-ils, d'injecter du bacille subtil au lieu de bacille typhique pour obtenir de même la mort des animaux.

MM. Chantemesse et Widal, dans des expériences parallèles, montrèrent la fausseté de cette interprétation, ils purent prouver qu'il fallait des doses infiniment moindres de bacilles typhiques vivants que de bacilles typhiques morts pour tuer les animaux. Puis en 1887-1888, ils établirent scientifiquement les principes fondamentaux d'une vaccination pratique.

Dès 1888 Chantemesse et Widal avaient établi (*An. de l'Institut Pasteur*) les trois points fondamentaux, auxquels peu à peu tout le monde s'est rallié et qui constituent la base de la technique actuelle de la vaccination antityphoïde :

1° On peut vacciner préventivement contre l'infection typhique avec les bacilles typhiques tués par le chauffage ;

2° Il faut pour une immunité solide trois ou quatre injections vaccinales espacées et à doses croissantes ;

3° Cette immunisation protège dans la grande majorité des cas contre l'infection typhique, mais non toujours.

Quatre ans plus tard en 1892 Brieger, Kitasato, Wassermann et Bruschettini confirment ces expériences et en montrent le bien-fondé. Chantemesse et Widal, cette année même, publient de nouvelles expériences de vaccinations sur des cobayes et des lapins, tandis que

Sanarelli faisait connaître en même temps dans les *Annales de l'Institut Pasteur* des expériences semblables faites à l'aide de cultures vivantes et de cultures mortes.

Dès lors, la vaccination était un fait acquis expérientalement. Il ne restait qu'à trouver l'homme assez confiant dans la science pour appliquer à son semblable les résultats obtenus.

En 1896, Pfeiffer et Kolle en Allemagne vaccinent 2 sujets qui s'offrirent pour ces essais. Tandis que presque simultanément l'emploi sur une vaste échelle de la vaccination humaine était fait en Angleterre par Almroch Wright. Le premier en France Chantemesse vaccine en 1899 au bastion 29 les élèves internes et externes de son service de typhiques (voir thèse Weisgerber, cas du professeur Guerbet).

Les procédés employés pour vacciner l'homme contre la fièvre typhoïde sont, chose remarquable, singulièrement identiques, sauf quelques variations d'importance plus apparentes que réelles. Ils se résument essentiellement en ceci : introduction dans l'organisme humain de bacilles typhiques, tués par la chaleur ou par un antiseptique. Sous l'influence de cette toxine typhique à dose convenable, l'organisme élabore lui-même les anticorps de résistance. C'est une mithridatisation spécifique et spéciale.

Pour éviter l'objection que c'était peut-être avec des bacilles atténués mais encore vivants qu'ils donnaient l'immunité, MM. Chantemesse et Widal chauffèrent leurs microbes à 120° afin de montrer que le phénomène

d'immunisation n'était bien dû qu'à des substances chimiques inanimées.

Quoi qu'il en soit, du jour où ces auteurs prouvèrent l'immunité conférée aux animaux par le vaccin ainsi préparé, la vaccination antityphoïde était créée.

Quelque peu variable que puisse être le procédé de sa préparation, le vaccin contre la typhoïde ne saurait avoir qu'un but : protéger contre l'infection et le poison typhique par l'asorption de quantités minimes de corps bacillaires morts. Qu'importe donc alors la manœuvre adoptée pour tuer les bacilles sans supprimer la toxine ? (agents chimiques ou physiques, antiseptiques ou chaleur). En dernier ressort la vaccination ne saurait être autre chose que l'introduction progressive dans un organisme de doses minimes mais croissantes de toxine typhique et le meilleur réservoir de cette toxine est précisément le corps du bacille, même lorsqu'il est privé de vitalité. Les variétés de préparation des vaccins peuvent être pour ainsi dire infinis, chacun en pourra préparer une variante, l'essence de la vaccination par toxine typhique inanimée restera toujours « une ». Elle ne sera jamais autre chose qu'une mithridatisation lente et progressive à l'aide de corps bacillaires éberthiens analogues à la mithridatisation contre l'arsenic.

Pour la commodité de leur description nous diviserons les vaccins en 4 classes.

1° Vaccin préparé à l'aide de bacilles vivants.

2° Vaccin préparé à l'aide de cultures totales stérilisées.

3° Vaccin préparé à l'aide des produits d'extraction des bacilles vivants.

4° Vaccin préparé à l'aide des produits d'extraction des bacilles morts.

A. — La vaccination par bacilles vivants.

La vaccination par bacilles vivants comprend deux procédés, celui de Castellani et celui de Besredka.

Castellani injecte au préalable un demi-centimètre cube du vaccin de Wright, puis huit jours après 0, 5 à 1 centimètre cube d'une culture de vingt-quatre heures en eau peptonée, chauffée à 50° pendant une heure pour atténuer sa virulence sans tuer les bacilles.

Besredka (en 1902) se sert d'une culture de vingt-quatre heures sur gélose à 37° émulsionnée dans du sérum physiologique. On verse cette émulsion dans un vase contenant du sérum antityphoïde Chantemesse. Les microbes tombent peu à peu au fond, on décante le liquide qui surnage, on chauffe à 56° pendant une heure. Les microbes fixent ainsi toutes les substances spécifiques du sérum, ils sont sensibilisés. On les lave jusqu'à disparition des dernières traces du sérum. Il reste une masse pâteuse que l'on additionne d'eau physiologique et qui sert aux injections.

Les dangers que présente l'emploi des bacilles vivants pour la vaccination sont les suivants : il existe des individus hypersensibles à l'égard de la toxine typhique et l'on risque par injection de bacilles vivants de leur faire contracter la fièvre typhoïde. D'autre part, il n'existe aucun moyen préalable de constater avant

toute vaccination cette hypersensibilité enfin autre point de vue important pour un praticien celui-ci ne serait-il pas responsable pécuniairement au cas où le sujet vacciné serait atteint au cours ou quelques semaines après la vaccination de fièvre typhoïde.

Cette injection peut posséder un pouvoir infectant supérieur à celui d'une injection de bacilles morts ou d'extraits bacillaires et conférer une immunité plus solide. Mais cette pénétration de bacilles vivants expose au danger de faire contracter la fièvre typhoïde ou de provoquer une localisation éberthienne quelconque sans oublier la fixation possible du bacille d'Eberth sur les voies biliaires et la transformation du vacciné en un porteur de germes dangereux pour son entourage immédiat. Aussi cette méthode semble-t-elle présenter trop d'inconvénients pour être utilisée d'une manière générale.

B. — Vaccination par cultures totales stérilisées.

Méthode dont l'efficacité a été établie expérimentalement par Chantemesse et Widal en 1888 comme nous l'avons dit plus haut. L'application de cette méthode à l'homme fut faite par Wright et quelques jours avant lui par Pfeiffer et Kolle, lesquels utilisent non plus le bouillon mais l'émulsion de culture sur gélose.

Procédé de Wright-Leihsmann. — La première méthode a été modifiée ainsi qu'il suit : on emploie des cultures en bouillon peptoné âgées de 24 à 48 heures

bien aérées pendant cet espace de temps et absolument neutres. Stérilisées par chauffage à 55° les cultures sont additionnées de 2,5 °/₀ de lysol destiné à maintenir leur stérilité. La vaccination exige deux injections aux doses respectives de 0 cmc. 5 pour la première injection, renfermant 500 millions de bactéries et de 1 centimètre cube pour la seconde faite huit ou dix jours après, et contenant un milliard de bactéries.

Le vaccin ne doit être employé que trois semaines après sa préparation et trois mois au plus après. Trop jeune les réactions qu'il occasionne sont plus marquées, trop âgé il perd de son efficacité.

Procédé de Pfeiffer-Kolle. — On émulsionne dans 45 centimètres cubes d'eau physiologique pour 10 tubes de cultures sur gélose de vingt-quatre heures. Le mélange chauffé pendant une heure et demie ou deux heures à 60° est additionné de 3 °/₀ d'acide phénique, réparti en flacons et chauffé de nouveau à 60° pendant une demi-heure.

La vaccination demande 2 ou 3 injections pratiquées à huit à dix jours d'intervalles. Les doses, depuis mai 1905, ont été réduites à 0,3, 0,8 et 1 centimètre cube à la suite de réactions très violentes chez certains vaccinés.

Autres procédés. — Ils s'inspirent pour la plupart des précédents. Bassenge et Rimpau emploient le même mode de préparation que Pfeiffer et Kolle, mais l'injectent à doses moindres.

Friedberger et Moreschi stérilisent leurs cultures à 120° comme l'avaient fait jadis Chantemesse et Widal

mais inoculent ensuite dans les veines la quantité qui correspond à 1/50 d'anse.

Lévy et Blumenthal émulsionnent leurs cultures dans des solutions sucrées (glucose ou galactose).

Renaud stérilise une émulsion de quarante-huit heures en eau physiologique par exposition pendant une demi-heure aux irradiations d'une lampe en quartz.

Les procédés dont il reste à parler ont pour but d'enlever aux bords microbiens les substances supposées indispensables à la vaccination et par un artifice quelconque de laisser de côté les corps microbiens.

C. — Vaccination par les produits d'extraction des bacilles morts.

Procédé de Wassermann. — Wassermann procède de la façon suivante: des cultures sur gélose de vingt-quatre heures sont émulsionnées dans l'eau distillée (5 cc.). On chauffe à 60° pendant vingt-quatre heures puis l'émulsion abandonnée pendant cinq jours à l'autolyse à 37° filtrée sur bougie, est enfin concentrée dans le vide jusqu'à dessication complète. On obtient ainsi une poudre qui est diluée au moment de l'emploi dans le sérum physiologique phéniqué. La dose est de 0 gr 0017 de poudre.

Ajoutons que Wassermann a préconisé dès 1903 le vaccin polyvalent, c'est-à-dire formé de plusieurs races de bacilles typhiques. Les expériences des autres auteurs allemands ont montré que cette polyvalence n'aug-

mentait pas l'efficacité du vaccin et ils l'ont rejetée dans la fabrication du vaccin destiné à leurs soldats dans la campagne contre les Herreros.

Shiga et Neisser chauffent à 60° leur émulsion puis l'abandonnent à l'autolyse pendant trois jours et la filtrent. C'est le produit de la filtration ainsi obtenu qui sert aux injections.

D. — Vaccination par les produits d'extraction des bacilles morts.

Bassenge et Mayer émulsionnent dans l'eau distillée des cultures sur gelose d'un bacille très virulent ; cette émulsion agitée pendant trois jours est filtrée et 2 centimètres cubes de la solution ainsi obtenue sont injectés en une seule fois.

Mac-Fayden et Rouland congèlent les cultures à l'aide de l'air liquide, elles sont ensuite triturées et filtrées.

Vincent se sert d'un vaccin polyvalent analogue à celui préconisé par Wassermann neuf ans plus tôt, et comme les auteurs allemands il utilise les autolysats. Les cultures sur gélose de vingt-quatre heures des différents bacilles (1) sont émulsionnées dans 5 centimètres cubes de sérum physiologique et remis à macérer à 38° pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures. L'autolysat est centrifugé, le liquide surnageant est recueilli et

1. 17 espèces différentes sont employées y compris les paratyphiques A et B.

additionné d'éther à 1 °/₀ et laissé en contact pendant vingt-quatre heures, enfin exposé à une température de 37° pendant quelques minutes pour en chasser l'éther par évaporation. L'auteur fait ses injections à huit à dix jours d'intervalle aux doses successives de 0 cmc. 50, 0 cmc. 75, 1 centimètre cube et 2 ou 2 cmc. 50. On voit que cet auteur stérilise la culture de bacilles typhiques avec un antiseptique l'éther, comme Semple et Watson l'avaient fait avant lui avec un autre antiseptique, l'acide phénique.

Le procédé du professeur Chantemesse sur lequel nous insistons (il se rangerait dans la classe 2) parce qu'il a servi à vacciner nos sujets, dérive directement des premières expériences de 1888. Il consiste à employer le chauffage seul pour détruire la vitalité des cultures totales. Mais au lieu d'employer les hautes températures nécessaires aux époques de discussions théoriques, la température de chauffage a été abaissée à 56°, 55°, 54° et même 53° pendant trois quarts d'heure, le chauffage suffit pour détruire la vitalité du microbe, surtout quand celui-ci est ensuite conservé dans un milieu faiblement antiseptique grâce à l'addition d'acide phénique ou de crésol.

Rappelons à ce propos que les auteurs qui ont prôné la destruction, l'éclatement et la diffusion des produits solubles par des agents chimiques ont invoqué en faveur de leur procédé et contre le procédé du chauffage, ce fait que les produits ainsi obtenus dérivaient *immédiatement* de bacilles vivants. Mais que vaut cet argument spécieux, est-ce que la minute d'avant le chauffage les

bacilles typhiques employés dans le mode ordinaire de préparation du vaccin ne sont pas également vivants? Au surplus nous aurons en étudiant les réactions humorales à nous rendre compte s'il y a une différence dans la création d'une immunité plus rapide et plus solide, lorsqu'on emploie le corps bacillaire lui-même plutôt que ses produits d'extraction.

Les explications données, voici comment se prépare le vaccin. Le bacille typhique est ensemencé sur gélose dans des flacons de Roux sur une large surface. Au bout de dix-huit à vingt-quatre heures les cultures sont émulsionnées dans une quantité connue de sérum physiologique.

La deuxième opération consiste dans le mode de numération employé. On détermine le nombre de microbes contenus dans une unité de l'émulsion précédemment obtenue à l'aide de la cellule calibrée des hématimètres après dilution à des titres différents et rigoureusement dosés addition de formol et coloration. Un très simple calcul permet de déterminer la quantité de liquide à ajouter à l'émulsion primitive très épaisse pour arriver aux taux bacillaire voulu, c'est-à-dire au nombre de bacilles que l'on désire voir contenu dans un centimètre cube.

Quant au reste de la séparation, nous voulons dire l'adjonction de substances antiseptiques que presque ous les auteurs emploient, elles n'ont pour but que la conservation du liquide vecteur des microbes morts et constituent un surcroît de précautions contre les infections secondaires des flacons.

De nombreuses substances ont été employées (acide phénique, formol, lysol, crésol), la détermination de la meilleure d'entre elles n'est pas encore faite. Nous pouvons ajouter que M. Chantemesse a employé le camphre et continue ses essais sur ce corps et ses dérivés.

En résumé, du mode de préparation utilisé actuellement par le professeur Chantemesse il résulte que sa matière première est constituée par le corps du bacille chauffé jusqu'à destruction de sa vitalité, c'est la méthode qu'il avait fait connaître en 1888. La seule différence est dans le degré thermique du chauffage. On a commencé à chauffer à 120°, puis à 100°, puis à 60°, 58°, 56° 55° 53°. Mais, ainsi que l'ont montré récemment Friedberger et Moreschi la culture de bacilles typhiques chauffée à 120 degrés vaccine très bien.

III

Technique des inoculations. Réactions consécutives.

La plupart des procédés emploient la voie sous-cutanée. Après désinfection soigneuse de la peau, on inocule les vaccins aux doses respectivement indiquées par les différents auteurs, soit au flanc, au côté gauche de la poitrine, et le plus généralement au bras gauche, partie supérieure.

Dans le service de vaccination de l'Hôtel-Dieu on choisit comme lieu d'élection la région deltoïdienne près de l'extrémité inférieure du muscle deltoïdien. L'inoculation est pratiquée après désinfection de la région par la teinture d'iode fraîchement préparée. Un obstacle se présentait en cas de vaccinations nombreuses : comment assurer l'asepsie de l'aiguille et de la seringue d'un sujet à un autre? La difficulté a été vaincue de la façon suivante : on plonge l'aiguille dans l'eau bouillante, on aspire et remplit la seringue, puis l'on rejette l'eau ainsi aspirée, et ceci plusieurs fois; cette simple manœuvre supprime les dangers de contamination.

Un intervalle de sept jours au moins, de quinze jours au plus est nécessaire entre chaque injection. Plus rapprochées elles risqueraient de restreindre ou d'annihiler les moyens de défense de l'organisme.

Les doses à injecter sont variables avec les vaccins. Celui du professeur Chantemesse s'administre aux doses respectives de :

1/4 de centimètre cube pour la première injection.
1/2 — seconde —
3/4 — troisième —
1 — quatrième —

représentant un nombre total de 2 milliards 500 millions de bacilles.

Pour la femme les doses inoculées sont les mêmes que celles de l'homme ; celui-ci dit-on supporterait moins bien les inoculations que celle-là.

Pour les enfants on injecte d'après Leihsmann :

1/4 de dose de 7 à 12 ans.
1/2 — de 12 à 15 ans.
3/4 — de 15 à 20 ans.

L'on recommande de pratiquer la vaccination à la soirée. Le vacciné ne doit faire aucun excès, surtout s'abstenir d'alcool, se coucher tôt et absorber avant de se mettre au lit un cachet d'antipyrine d'un gramme.

Contre la douleur locale, à une époque où la vaccination a amenait des symptômes locaux, violents et douloureux, Wrigth préconisait des enveloppements chauds et des frictions avec une pommade à base d'acide

phénique et d'extrait d'ergotine liquide. Actuellement la réaction locale est insignifiante ou si peu douloureuse qu'il n'y a pas lieu d'envisager un moyen thérapeutique pour calmer ses manifestations.

Outre la voie sous-cutanée on a également employé la voie buccale : Wrigth en 1904 essaye cette méthode et conclut de ses tentatives que l'on peut arriver à immuniser l'homme par les voies digestives. Il y a lieu de remarquer que chez les personnes ainsi vaccinées, il y eut des troubles généraux et une phase négative très accentuée.

En 1906, Kutscher et Meinick échouent par ce procédé dans leurs tentatives sur les cobayes. Courmont et Rochaix ont également des résultats négatifs, c'est alors qu'ils adoptent la voie intestinale.

Enfin Moreschi et Fridberg en 1906, à la suite d'expériences où ils chauffèrent la culture jusqu'à 120° se servent également de la voie intra-veineuse.

Il semble bien que ces derniers procédés seraient impraticables pour un service tant soit peu étendu.

L'apport dans l'organisme d'éléments figurés microbiens ou d'extraits de ces bacilles entraîne à des degrés divers des réactions de celui-ci dont l'intensité varie avec les vaccins.

Au début lorsque l'on injectait de fortes doses, différents auteurs, entre autres : Pfeiffer et Kolle, Wright, ont constaté des réactions locales et générales très intenses. Ces manifestations sont maintenant exceptionnelles; deux ou trois heures après l'injection on constate généralement une induration rouge et douloureuse à la

pression, mais très supportable, parfois le bras s'engourdit et cet engourdissement peut s'accompagner d'adénite légère. Ces symptômes disparaissent trente-six ou quarante-huit heures après.

Les réactions générales sont variables avec les individus. Ce que l'on constate souvent c'est que le sujet réagit davantage à l'une des injections celle-ci n'a rien de régulier dans son apparition : tel qui n'a rien eu aux trois premières, réagira à la quatrième, mais ce peut être aussi bien l'une des trois autres qui fera apparaître une réaction un peu plus forte. Certains sujets, et c'est le grand nombre, n'éprouveront absolument rien en dehors de la douleur locale, celle-ci encore plus ou moins vive suivant les individus.

Il est à supposer que les réactions fortes s'observent chez les personnes ayant une sensibilité spéciale à l'égard du bacille d'Eberth, et simple hypothèse il y aurait peut-être dans cette constatation au cas d'atteinte ultérieure par la typhoïde, la possibilité d'en prévoir la gravité et de prendre ses mesures en conséquence.

Des statistiques comparatives dressées en Amérique, il résulte que les réactions nulles ou modérées sont les plus générales, et que les réactions violentes ont une tendance à diminuer.

Voici les chiffres indiqués par le chirurgien général de l'armée dans son rapport annuel au Secrétaire d'Etat à la Guerre.

	Nombre de doses	NOMBRE DE RÉACTIONS GÉNÉRALES			Sèvère
		Nulle	Peu sensible	Modérée	
En 1910 :		°/₀	°/₀	°/₀	°/₀
Une inoculation.....	16.093	63,6	31,8	4,5	0 5
Deux inoculations.....	15.173	71,2	23,3	5,1	0,4
Trois inoculation.....	11.754	79,6	16,3	3,8	0,2
En 1911 :					
Une inoculation.....	27.720	71,5	27,2	0,9	0,1
Deux inoculations.....	27.399	71,6	27	1,1	0,1
Trois inoculations.....	25.718	77,3	22,1	0,4	0,08

Ainsi que l'on peut s'en rendre compte, le classement des réactions se fait suivant la température :

De 37° à 38°. . . . réaction faible.
De 38° à 39°. . . . réaction moyenne.
Au-dessus . . . . réaction sévère.

Il est à remarquer que jamais aucun sujet n'a succombé à la suite de la vaccination antityphoïde, ce qui est un argument de plus en faveur de ce moyen prophylactique, il obéit au premier principe de la médecine : *primum non nocere*, nous nous réservons de prouver qu'il satisfait également au *deinde servire* qui le continue.

Lors de ses premiers essais Wright avait constaté une sensibilité particulière des individus inoculés vis-à-vis de l'infection éberthienne, Cullinan, Castellani, Morgenroth après lui, firent de semblables constatations. Niée

par Russell la phase négative est admise par Hamilton qui prétend l'avoir observée après chaque inoculation.

Cette phase négative trouve son explication dans ce fait qu'un apport massif de substances toxiques sidère l'organisme ; il se produit un phénomène analogue à ce qui se passe dans l'empoisonnement par des doses considérables de poisons végétaux. Les cellules sécrétrices des humeurs sont frappées de mort et ne peuvent concourir à la défense commune.

Il suffit donc d'injecter des doses moindres pour éviter des accidents. Depuis que les auteurs ont mis en pratique cette sage mesure de doses minimes et progressivement croissantes la phase négative ne s'observe plus.

En terminant ce chapitre, nous ferons deux remarques :

La première est que pour une bonne part au moins la question de la réaction après l'injection est fonction de la quantité de vaccin qu'on injecte. Suivant la dose le même vaccin donne une réaction nulle ou forte.

La deuxième est que la phase négative qui se traduit toujours après chaque injection est souvent très passagère et que, lorsqu'elle se produit après que le vacciné a déjà subi un certain degré d'immunisation, l'abaissement momentané de sa résistance ne fait pas tomber la courbe jusqu'à la normale, c'est-à-dire à l'état où il était avant la vaccination mais diminue un peu et cela momentanément la résistance d'immunisation qu'il avait acquise par les précédentes injections : cette diminution est d'ailleurs bientôt suivie d'un accroissement. Il en résulte

que dans un milieu où la fièvre typhoïde est très répandue ou parmi les gens qui soignent un typhique les premières injections vaccinales à un sujet doivent être faites à faible dose afin de réduire au minimum l'ébauche d'une phase négative.

CHAPITRE IV

Résultats pratiques de la vaccination d'après les statistiques

L'ensemble des statistiques fort nombreuses publiées sur la question permet d'affirmer que l'immunisation active contre la fièvre typhoïde donne vraiment des résultats favorables.

C'est ainsi qu'aux Indes, la statistique médicale de l'armée anglaise donne sur 4.883 inoculés : morbidité 6,6 pour °/₀₀ ; mortalité 0,61.

Sur 55.955 non inoculés : morbidité 13,3 °/₀₀ : mortalité 3,56.

En Égypte à l'île de Chypre, au Transvaal résultats analogues.

D'après le rapport du colonel Firth en 1909 l'armée anglaise des Indes donne le pourcentage suivant :

	Nombre de vaccinés		Non vaccinés	
	34.566		33.967	
Malades	158	soit 4,7 °/₀₀	481	soit 13,9 °/₀₀
Décès	17	— 0,6 —	96	— 2,6 —

Dans le rapport de 1911 du même auteur la statistique est encore plus favorable. L'armée des Indes compte 63.624 vaccinés contre 8.481 non vaccinés ; les premiers ont présenté, pour 10.000, 17 malades et 0,94 décès ; les non vaccinés : 53 malades et 4,71 de décès. Soit chez les non vaccinés une proportion de malades trois fois plus grande et cinq fois plus de décès.

Suivant H. Vincent sur 216.811 hommes non vaccinés, les troupes coloniales anglaises ont eu 4.677 cas de fièvre typhoïde et 1.018 décès soit 21,5 °/₀₀ de morbidité et une mortalité de 4,68 ; dans les mêmes conditions de réceptivité et de contagiosité les 28.110 hommes vaccinés ont présenté 215 cas d'atteintes cliniques de fièvre typhoïde et 34 décès soit respectivement 1 °/₀₀ de 7,29 et de 1,20.

En Allemagne Stendel, Schian, Morgenroth, Kuhn sont unanimes dans leurs appréciations. De mai 1904 à février 1907 ils constatèrent une diminution considérable de la morbidité et de la mortalité typhique parmi les troupes allemandes envoyées contre les Herreros.

Ce qui est intéressant surtout dans leurs études statistiques, c'est l'étude de la gravité relative des fièvres typhoïdes chez les vaccinés et non vaccinés. Voici les résultats de Morgenroth, Eichholz et Kunhn.

	MORGENROTH		EICHHOLZ		KUHN	
	Sujets vaccinés	Sujets non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre de fièvres typhoïdes.	324	100	33	34	3,71	906
°/₀ de cas légers.	66	42,3	»	»	50,13	36,55
°/₀ de cas graves.....	10	25,3	»	»	17,52	25,80
°/₀ de complications.....	20	34,4	8,8	22,6	»	»
°/₀ de décès....	4	11,1	0	8,8	6,47	12,80

Il y a donc environ deux à trois fois moins de décès de cas graves et de complications chez les individus vaccinés.

Aux Etats-Unis les résultats obtenus ont été tels que le décret du 2 juin 1911 rend la vaccination obligatoire pour tous les militaires. Un seul exemple de mars à juin 1911, 8.097 hommes des troupes cantonnées sur la frontière du Mexique furent vaccinés (le total formant les 80 °/₀ de l'effectif complet), il y eut 49 cas et 19 décès dans la population civile. Bien que les conditions fussent extrêmement défavorables pour les troupes, celles-ci n'ont eu qu'un conducteur civil non vacciné et un autre cas extrêmement bénin de fièvre typhoïde dans un pays où celle-ci règne à l'état endémique.

Nous laissons de côté systématiquement les résultats obtenus en France toutefois encore trop récents, non sans nous rappeler que dès 1899 le professeur Chantemesse a vacciné les élèves de son service et qu'aucun d'eux n'a contracté depuis lors la fièvre typhoïde.

Nous ne voulons pas étendre plus loin l'exposé des résultats obtenus ; qu'il nous suffise d'ajouter que les conclusions des auteurs s'appuient sur plus de 200.000 vaccinations ; de nombreuses commissions scientifiques anglaises, allemandes, américaines ont recommandé l'emploi des inoculations préventives contre la typhoïde, l'Académie de médecine après une longue discussion très serrée de la question s'est ralliée à cette thèse.

Réduction d'au moins moitié des cas de fièvre typhoïde. Mortalité deux fois plus faible chez les vaccinés qui en sont atteints, tels sont dans leur concision ce que l'on doit conclure des résultats obtenus et de l'ensemble des faits cités par les différents auteurs.

V

Recherche des anticorps

Préambule

Nous n'avons pas prétendu dans ce travail étudier toutes les réactions humorales consécutives à l'introduction thérapeutique de bacilles typhiques morts sous la peau des individus sains. Nous nous sommes bornés à l'étude de certaines des substances intervenant dans le processus de l'immunité qu'on cherche à obtenir par les injections vaccinales. Agglutinines, sensibilisatrices, modifications quantitatives et qualitatives des éléments figurés du sang nous ont seuls arrêtés. Les résultats obtenus sont de nature à faire prévoir les modifications d'autres éléments de l'immunité (pouvoir bactéricide et bactériolytique et antitoxique en particulier) dont nous nous réservons de faire ultérieurement une étude approfondie.

Sans vouloir d'ailleurs encore préjuger des résultats nous pouvons dire que parmi ces divers procédés de recherches tous n'ont pas la même valeur comme indicateur de l'immunité : la difficulté de la technique et

sa contingence dans les appréciations des résultats de certaines méthodes (pouvoir antitoxique, bactériolytique et bactéricide des sérums) les rejette à ce sujet momentanément au second plan. W.-B. Leihsmann ayant comme nous le verrons, comparé les résultats fournis par la recherche des anticorps après vaccination a vu qu'ils évoluaient tous quantitativement dans le même sens, et que la recherche de l'un d'entre eux, les agglutinines, par exemple, les plus faciles à rechercher, permettait d'avoir des indications suffisantes sur la valeur de l'immunité obtenue par la vaccination.

Les agglutinines

Considérations générales

La première des réactions sanguines dont nous avons envisagé l'étude chez les sujets vaccinés, c'est la propriété agglutinante. Mais de nombreuses recherches et discussions ont tendu à montrer que le développement du pouvoir agglutinatif n'était pas forcément corrélatif d'un haut degré d'immunisation, les faits auxquels nous faisons allusion ont trait : 1° à des faits cliniques ; 2° à des faits expérimentaux.

Les premiers découlent de l'observation de malades guérissant de leur fièvre typhoïde avec un taux agglunatif faible, et inversement de fièvre typhoïde grave et de mort avec un pouvoir agglunatif élevé. Les seconds se rapportent à des animaux immunisés et résistant à

l'infection typhique (sans développement de propriété agglutinantes).

Comme nos recherches ont pour but final l'évaluation de l'immunité chez les sujets vaccinés, nous devions évidemment nous demander quelle sorte de renseignement nous pourrions tirer de l'observation du pouvoir agglutinant. Or il est de toute évidence qu'un sujet vacciné n'est comparable ni à un typhique, ni à un animal immunisé, puis inoculé à doses massives. D'abord c'est un sujet sain et non en état de scepticémie éberthienne; (nous n'avons pas eu l'occasion d'observer l'effet de la vaccination sur des sujets en incubation de fièvre typhoïde, et les règles actuelles de la vaccination antityphoïde écartent les sujets atteints d'infections ou de maladies en évolution). Le sujet sain, possédant avant la vaccination un pouvoir agglutinatif nul ou peu élevé, se trouve après vaccination en possession de modifications sériques telles que d'après les statistiques il est susceptible de lutter victorieusement contre la pullulation du bacille d'Eberth dans son organisme. Si parmi ces modifications sériques se trouve modifié à un plus haut degré et toujours dans le même sens le pouvoir agglutinant, pourquoi refuserait-on à ce dernier toute valeur dans l'appréciation de l'immunité acquise ? Si ce pouvoir agglutinatif se trouvait seul et dissocié (comme chez certains animaux immunisés) de la production d'autres anticorps, peut-être pourrait-on émettre des doutes sur sa valeur indicatrice ; si au contraire il évolue concomitamment et parallèlement à d'autres anticorps, il participe au faisceau probant de l'immunité.

Enfin, nous verrons que pour les auteurs comme Leihsmann qui ont étudié le plus ces questions, l'évolution de tous les anticorps est analogue après la vaccination et que la courbe d'un seul d'entre eux, celles des agglutinines par exemple, peut renseigner sur toutes les autres.

Nous nous attachâmes donc soigneusement à l'étude de production des agglutinines et de leur évolution vis-à-vis d'elles-mêmes et vis-à-vis d'autres anticorps.

Technique. — Elle ne s'écarte en aucune façon de la technique classique.

Prélèvement du sérum par portion veineuse. Examen du sérum exsudé et conservé vingt-quatre heures à la glacière en présence du caillot.

Dilutions successives du sérum dans de l'eau chlorurée à 8 °/₀. Les dilutions sont faites au moment même de l'examen, à l'aide de pipettes semblablement calibrées. Au cas de recherches à recommencer, on effectue de nouvelles dilutions avec du sérum neuf mis en réserve à la glacière. En aucun cas ces dilutions ne sont conservées.

Émulsion bacillaire. — Constituée par une culture de bacille d'Eberth de vingt-quatre heures sur bouillon. Toutes les cultures sont soigneusement contrôlées et éliminées au moindre soupçon d'agglutination spontanée.

Le chiffre du pouvoir agglutinatif est donné par la dilution la plus forte, qui donne en une demi-heure, à température ordinaire, des agglutinats nets, la préparation témoin étant conservée à côté et ne devant au moment de l'examen présenter d'amas même minime.

Comme vérification, une dilution au chiffre supérieure est effectuée et ne doit pas donner d'agglutination nette. Si l'agglutination y existe, mais faible, on s'en tient néanmoins au premier chiffre trouvé. Exemple :

Agglutination nette au 1/500, faible au 1/800, ou nulle au 1/1.000. On prend comme taux agglutinatif le chiffre 1/500. Ainsi les taux que nous indiquerons seront toujours indicateurs d'agglutinations fortes.

Le sérum des sujets a été examiné immédiatement avant la vaccination et en série après la vaccination à des intervalles aussi rapprochés que les circonstances le permettaient.

Apparition des agglutinines.

Si nous dressons un tableau des dates d'apparition des agglutinines, après la vaccination, nous obtenons les résultats suivants sur 12 cas observés.

J. de la vaccinat. : 2e, 3e, 4e, 5e, 6e, 7e, 8e, 9e, 10e, 11e, 12e, 13e.

Cas												
1									+	.	.	.
2									+	.	.	.
3						+	.	.	.	.	.	.
4						+	.	.	.	.	.	.
5						+	.	.	.	.	.	.
6						+	.	.	.	.	.	.
7					+	.	.	.	.	.	.	.
8				+	.	.	.	.	.	.	.	.
9				+	.	.	.	.	.	.	.	.
10			+	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11			+	.	.	.	.	.	.	.	.	.
12		+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
13	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Ainsi sur nos 13 cas :

2	n'ont commencé d'agglutiner	qu'au	10e jour.
4	—	—	7e —
1	—	—	6e —
2	—	—	5e —
2	—	—	4e —
1	—	—	3e —
1	—	—	2e —

C'est-à-dire 7 après le sixième jour, contre 5 avant le sixième jour. Avec quoi est en rapport la précocité ou le retard dans l'apparition des agglutinines ?

Tout d'abord remarquons que la date de leur apparition ne semble avoir rien de commun avec le taux plus ou moins élevé qu'elles atteindront plus tard. Ainsi parmi les cas où l'apparition fut tardive (après la deuxième injection vaccinale) se trouvent des sujets dont le taux agglutinatif s'élèvera plus tard d'une façon extraordinaire. Au contraire, les agglutinines apparues avec une précocité remarquable (2, 3, 4 jours) pourront rester plus tard à un taux très moyen.

Par contre, il nous a semblé que les sujets qui ont présenté le plus précocement des agglutinines sont ceux chez qui la première injection vaccinale a provoqué les plus fortes réactions (courbature, frisson, température). Il en fut ainsi chez le sujet qui présenta des agglutinines au deuxième jour : il eut une des plus fortes réactions vaccinales (observ. n° 9) que nous ayons observée. De même 3 des cas avec apparition au troisième et quatrième jour eurent de fortes réactions. On sait que

la réaction vaccinale est essentiellement variable suivant les sujets. Mais toujours elle existe, atténuée dans l'immense majorité des cas, ou forte (ce qui est rare).

En général, une seule des injections amène une réaction plus vive : ce peut être la première, la deuxième, la troisième ou la quatrième.

Nous envisagerons par la suite les modifications du taux agglutinatif à la suite des injections successives et verrons si le taux s'élève plus à la suite de l'injection qui a provoqué la plus vive réaction générale et locale.

Remarquons enfin que nous observons l'apparition d'agglutinines beaucoup plus précocement que la plupart des auteurs, et beaucoup plus précocement que dans l'infection éberthienne pathologique. Au sujet de cette dernière nous nous sommes déjà expliqué. Certes, il peut paraître curieux qu'un pourcentage assez élevé de sujets (38 °/₀ environ) présentant des agglutinines avant le cinquième jour, parfois dès le lendemain où le surlendemain de l'injection première, alors que dans la typhoïde la séro-réaction n'apparaît ordinairement que du septième au neuvième jour. Mais encore une fois nous ne croyons pas qu'il y ait lieu de comparer un état pathologique consistant dans l'ensemencement total et souvent massif de l'organisme, par le bacille d'Eberth virulent, avec l'état d'un sujet sain recevant dans le derme une quantité connue et dosée de bacilles morts.

On sait que les réactions générales et locales s'observent pour ainsi dire immédiatement après l'injection vaccinale et en tous cas toujours dans les cinq ou six heures qui suivent ; légère rougeur au lieu d'injection

(deltoïde) pesanteur du bras, quelquefois irradiations légères. Etat subfébrile dès la cinquième, quatrième ou troisième heure. Etant donné cette précocité de la réaction organique, il n'y a pas lieu de s'étonner que vingt-quatre ou quarante-huit heures après il puisse y avoir des modifications sériques. Au surplus les cas sont rares, mais existent, de malades ayant présenté au début de la typhoïde un séro-diagnostic net, le quatrième, le troisième et même le deuxième jour (Widal).

En résumé de l'examen des sujets observés nous devons conclure que dans la majorité des cas (62 °/₀ environ) la réaction apparaît à la fin de la première semaine, ou au début de la deuxième, *du sixième au dixième jour*. Immédiatement avant ou après la seconde injection vaccinale, et en ceci nous nous rapprochons des résultats obtenus par les divers auteurs, qui avec des vaccins différents, se sont livrés à des recherches analogues.

W.-B. Neihsmann en faisant varier les conditions de la vaccination (état et âge des sujets, dose inoculée) a obtenu le début de l'apparition des agglutinines aux environs du neuvième jour, d'une façon constante et presque jamais auparavant, même dans le cas où la première inoculation fut faite avec des doses très fortes de microbes. Peut-être le mode de chauffage a-t-il à ce sujet une influence, Leihsmann chauffant son vaccin à 62°, Chantemesse seulement à 56°, 53°.

A. Hamilton n'observe également l'apparition des agglutines qu'au septième jour.

Évolution des agglutinines

Première et deuxième inoculations.

Nous venons de voir que les agglutinines apparaissent en majeure partie une semaine après la première inoculation, c'est-à-dire au moment où l'on va pratiquer la seconde. Quel est leur taux à ce moment : nous n'avons pas vu à ce propos de règles fixes. Certes la majorité des sujets ne présentent à la fin de la première semaine qu'un taux d'agglutination moyen : 1/20, 1/30, 1/50, mais dans plusieurs cas, nous l'avons vu s'élever de façon bien plus considérable et arriver aux taux véritablement élevés que nous constatons les jours suivants chez certains sujets, ainsi cas n° 2 1/120 au quatrième jour, cas n° 8 1/400 le septième jour, cas n° 3, 10 1/1.000 le septième jour, cas n° 11 au 1/2.000 le septième jour.

Mais la plupart des cas c'est seulement après la seconde injection que le taux agglutinatif s'élève d'une façon vraiment considérable : n'obéissant à aucune règle fixe, si ce n'est que l'apparition des agglutinines est absolument constante à cette période quand elle ne s'était pas montrée avant la seconde vaccination nous n'avons pas vu un seul sujet qui n'ait une séro-réaction positive entre la deuxième et la troisième injection ; et même nous pouvons dire que dans tous les cas, à cette période, le taux agglutinatif est élevé : en effet, si immédiatement après la seconde vaccination nous avons vu

un sujet qui ne présentait qu'une agglutination au 1/30, à la fin de ce qu'on pourrait appeler la deuxième septenaire, c'est-à-dire avant la troisième vaccination, les taux de 1/1.000 et plus sont pour ainsi dire constants avant la troisième vaccination. Plusieurs de nos sujets ont même atteint 1/500, 1/2.000 et 1/3.000 et même 1/8.000 et 1/10.000; et enfin, dans un cas d'ailleurs unique et sur lequel nous aurons à revenir spécialement, à la fin du deuxième septenaire l'agglutination atteignait le taux considérable de 1/20.000, après seulement deux injections. Nous avons recherché si ces élévations considérables du pouvoir agglutinatif correspondait à des réactions intenses chez les sujets vaccinés, il est intéressant de constater qu'au contraire, aucun de nos sujets n'a offert de réaction appréciable après cette seconde injection pas plus d'ailleurs qu'après la première. Aucun n'a dû interrompre son travail. Nous aurons à revenir plus tard sur les conditions propres aux sujets (poids, âge, etc...) susceptibles d'expliquer ou non, des différences de réaction agglutinante et en particulier les réactions fortes. Mais déjà nous pouvons peut-être invoquer les différences tenant au vaccin, nous n'avons pas trouvé chez les auteurs ayant employé d'autres vaccins et qui se sont livrés à ces recherches des taux agglutinants aussi élevés, W.-B. Leihsmann n'a jamais vu, après la seconde injection, ses sujets dépasser 1/500, A. Hamilton arrive au même taux.

Troisième et quatrième inoculations

L'étude des courbes que nous joignons à ce travail montrera mieux que ce que nous pouvons dire, l'évolution du pouvoir agglutinant pendant les deux derniers septenaires de la période vaccinale. On peut dire que d'une façon générale, ce pouvoir suit un mouvement ascentionnel constant, et c'est bien rarement que nous avons constaté, entre la troisième et la quatrième injection ou après la quatrième, une décroissance de ce pouvoir. sorte de « phase négative » toujours très transitoire d'ailleurs, après laquelle la courbe du pouvoir agglutinatif s'élève de nouveau pour atteindre son acmé en général quelques jours après la quatrième injection et s'y maintenir en plateau pendant un certain temps. L'accroissement des chiffres obtenus ne se fait jamais par bonds, la progression est lente et sûre, et elle est proportionnelle à ce qu'était le taux agglutinant aux premier et deuxième septenaires, c'est-à-dire que si au second septenaire le taux variait de 1/500 à 1/1.500, il ne s'élèvera pas après la quatrième injection à plus de 1/3.000 si au contraire il avait atteint assez précocement 1/2.000 ou plus il pourra atteindre 1/8.000 et 1/10.000. Ces chiffres élevés ne sont pas une rareté, ainsi qu'on pourra s'en rendre compte sur nos 13 observations et courbes prises au hasard, et même, l'un de nos cas est assez extraordinaire pour que nous rapportions son observation en détail (courbe n° M^lle^ Lasse) :

Lasse, 21 ans, infirmière à l'Hôtel-Dieu, subit la pre-

mière vaccination le 8 mars 1912. Elle n'a jamais eu la typhoïde, rien de spécial dans ses antécédents, aucune maladie actuellement, état général bon, à noter simplement qu'elle est maigre, fluette et ne pèse pas plus que 47 kilogrammes. Le pouvoir agglutinant est nul avant la vaccination, deux jours après il est de 1/10, 6 jours après il est de 1/50; 8 jours après seconde vaccination: pas plus qu'à la première on n'observe de réaction générale ou locale d'aucune sorte et pourtant vingt-quatre heures après la deuxième injection, le taux agglutinif' est de 1/2.500. Puis deux jours après de 1 3.000, quatre ours après, de 1/20.000 et après la troisième vaccination qui seule a provoqué une réaction générale légère, on arrive au taux de 1/40.000, à la fin du troisième septenaire 1/42.000 ; puis quatrième vaccination : pas de réaction et le lendemain on obtient 1/50.000 acmé de sa courbe, pendant la quatrième septenaire légère décroissante 1/40.000, le 3 avril, 1/20.000 le 13 avril, mais le 20 avril, trois semaines après la dernière injection vaccinale la courbe se relève à 1/40.000, 1/45.000 puis redescend seulement à ce moment, un mois après la dernière injection, à 1/20.000 et 1/15.000. Trois mois et demi plus tard elle agglutine encore 1/5.000

Il est probable étant donné que sur 13 cas, nous avons trouvé celui-ci absolument par hasard, que d'autres malades ont atteint un taux de 1/10.000 et 1/15.000, étant donné que ces sujets n'ont présenté que des réactions clinique insignifiantes, il est probable disons-nous que l'élévation extraordinaire de ces courbes agglutinatives, tient au vaccin employé plus qu'au terrain des sujets

vaccinés. Aucun des auteurs précités n'a obtenu des taux aussi considérables, on ne les voit pas citer des dilutions de 1/4.000 dans les courbes les plus élevées. Enfin, remarquons que si dans les inoculations expérimentales de bacilles vivants certains auteurs ont cité des animaux ayant atteints des taux de 1/50.000 jamais dans la typhoïde humaine on a vu quelque chose d'analogue, les taux de 1/10.000 et 1/12.000 étant publiés comme des raretés.

Persistance et décroissance du pouvoir « agglutinant ».

Comme l'aspect des courbes ci-jointes le montre, le taux agglutinatif ne se maintient pas en général longtemps aux chiffres élevés que nous avons obtenus. Pourtant il n'est pas rare après la quatrième injection d'obtenir une sorte de plateau dont la durée peut dépasser un mois à des taux variant de 1/500 à 1/2.000 suivant les sujets. Puis la courbe descend, mais dans les mois suivants (les 3e et 4e mois) elle reste encore à des chiffres relativement considérables de 1/200 à 1/1.000, par exemple. Ce qui était surtout intéressant c'était de rechercher ce qu'était devenu le pouvoir agglutinant à des époques déjà lointaines de la période vaccinale. Peu d'auteurs se sont livrés à ces recherches.

Le major Russell (Boston) cite 4 cas ayant encore une agglutination appréciable dix mois après. A. Hamilton cite de même des pouvoirs agglutinants durant plusieurs mois.

Nous avons examiné 14 sujets ayant subi la vaccina-

tion complète de huit mois à un an avant notre examen. Dans un cas le pouvoir agglutinant était encore de 1/400, dans un cas de 1/200, dans 2 cas de 1/100, dans un cas de 1/50, dans 2 cas de 1/30, dans 3 cas de 1/10. Donc dans 50 °/₀ des cas, l'agglutination huit mois à un an dépasse encore 1/30.

Agglutination de groupe.

Sur un nombre de sujets malheureusement trop restreint, nous avons cherché si le pouvoir agglutinant si intense pour le bacille d'Eberth existait aussi pour les para-typhiques et les groupes plus éloignés comme le coli-bacille. Dans un cas, en même temps que l'agglutination de l'Eberth se faisait à 1 sur 40.000 l'agglutination pour le para-typhique A, se fit au 1/10 pour le para-typhique B. au 1/50, et pour le coli-bacille au 1/5.000.

Plus tard l'agglutination pour l'Eberth se faisait à 1/20.000, celle du para A. était encore au 1/10, du para B. au 1/50, du Coli au 1/2.000.

Ce cas unique à une importance théorique considérable, on sait que le vaccin de Chantemesse dont nous nous sommes servis est composé d'une seule et même race de bacille d'Eberth. Or certains auteurs ont cru bon, en raison des conceptions théoriques des polyvalences, de composer leur vaccin à l'aide de races plus ou moins nombreuses de bacilles.

Le fait que vaccinés avec un seul bacille, nos sujets ont agglutiné non pas seulement l'Eberth, les paratyphiques, mais encore des bacilles aussi éloignés dans le groupe que le coli, ce fait prouve que les vac-

cins polyvalencés sont au moins inutiles. La vaccination ou l'infection par une seule race microbienne peut entraîner des anticorps de « groupes » ; fait actuellement établi pour plusieurs ordres de maladies infectieuses. Ce qui importe au point de vue vaccination, ce n'est pas la polyvalence du vaccin, mais la polyvalence du sérum du sujet vacciné, comme cela s'est présenté dans notre cas.

Conclusion du chapitre des agglutinations

1° Après la vaccination antityphoïde, l'apparition d'agglutines dans le sérum des vaccinés est constante.

2° En général elle est précoce.

3° Le pouvoir agglutinatif atteint son maximum après la quatrième injection.

4° Leur étude ne permet pas de déceler de phases franchement négatives.

5° Elles décroissent lentement à partir du deuxième mois.

6° Huit mois, un an après, 50 % agglutinent encore notablement.

7° Le pouvoir agglutinatif peut être polyvalent sans qu'il soit nécessaire que le vaccin le soit.

8° Leihsmann ayant comparé les courbes des agglutines, des opsonines, des stimulines bactériolisines, montra que si elles n'étaient pas identiques leur sens était analogue et leurs indications toujours superposables et que finalement, l'une d'entre elles, celle des agglutinines, par exemple, pouvait renseigner sur l'existence et l'intensité des autres anticorps.

Résultats obtenus par certains auteurs.

Courmont et Rochais (1912). — Les anticorps apparaissent mais à un taux faible. Agglutinines, 1/50, et disparaissent en 5 mois 1/2.

Wright. — Au 25e jour, maximum du pouvoir agglutinant.

Shiga. — Les constate encore au 345e jour.

Fouberton. — Deux ans après.

Harrimann.
Pfeiffer et Kolle. } Quatre ans après.

Cas exceptionnels, cheval et génisse : 1/150.000, 1/100.000.

Le 20 juin les titres sont encore les suivants chez sept de nos vaccinés :

Eng. $\frac{1}{500}$ négatif au $\frac{1}{1000}$.

Br. $\frac{1}{500}$.

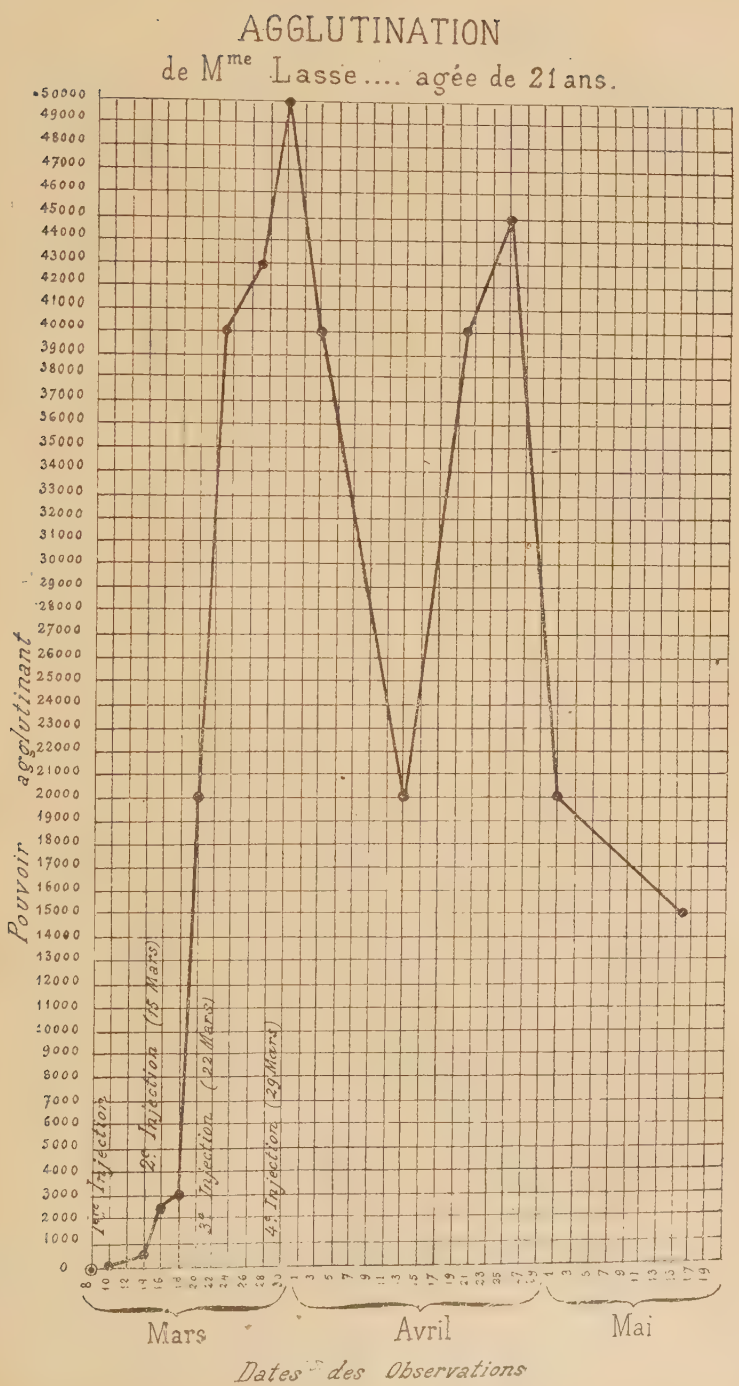
W. $\frac{1}{1000}$.

Ln. $\frac{1}{400}$.

Gr. très fort au $\frac{1}{1000}$ négatif au $\frac{1}{5000}$.

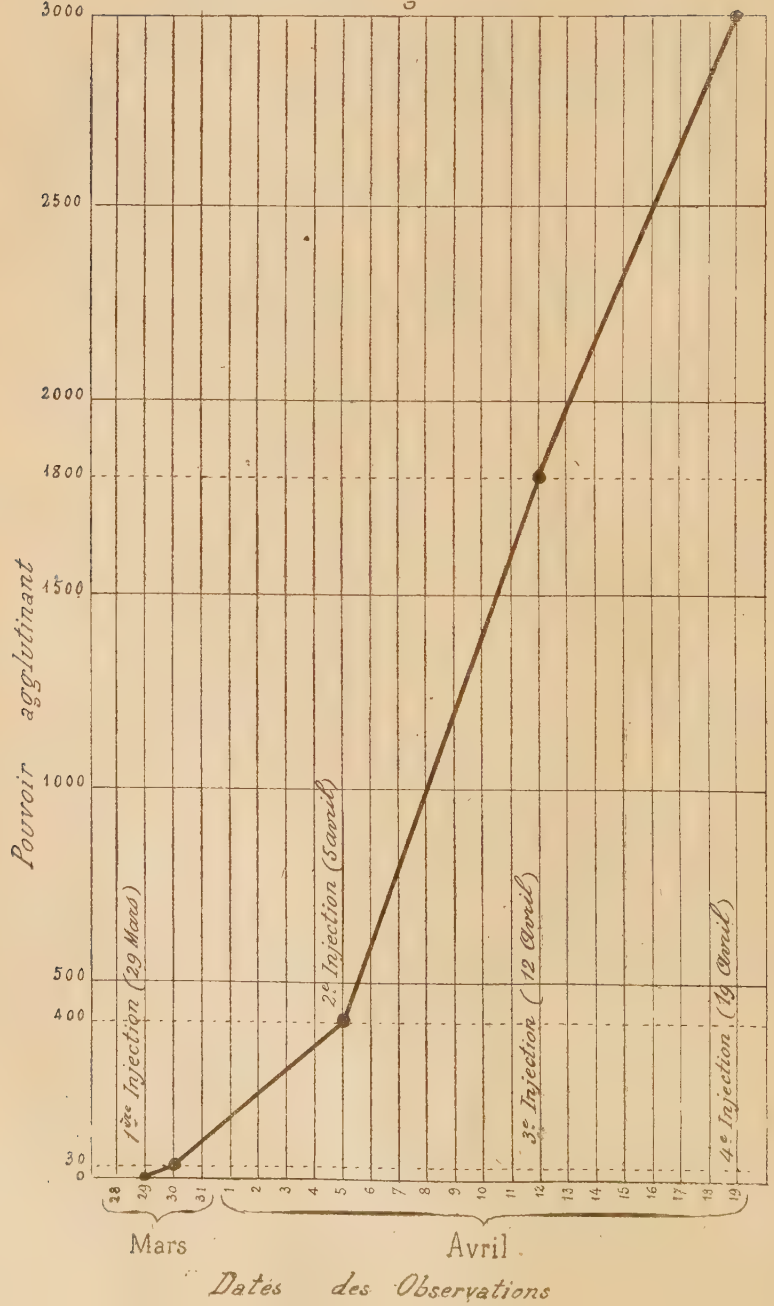
Lb. $\frac{1}{1000}$.

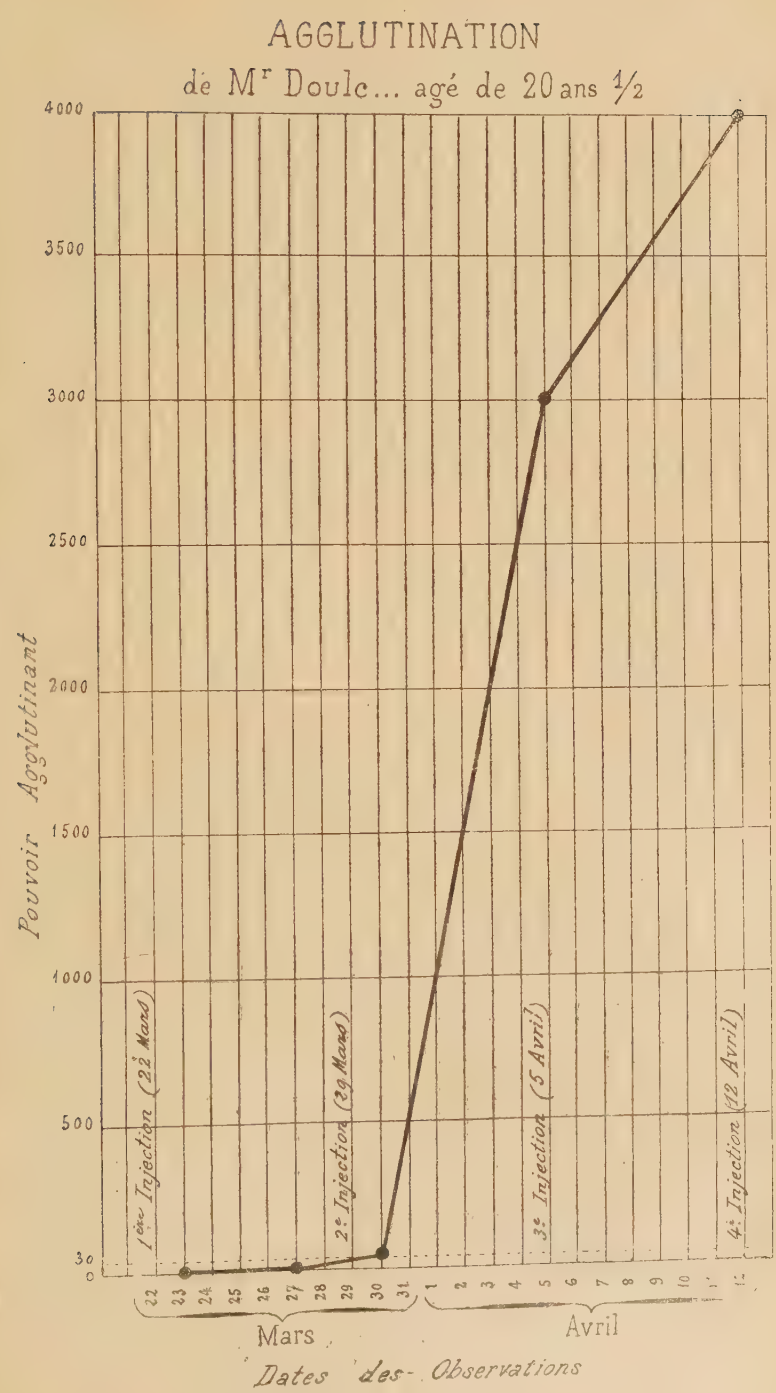
Ls. $\frac{1}{5000}$.

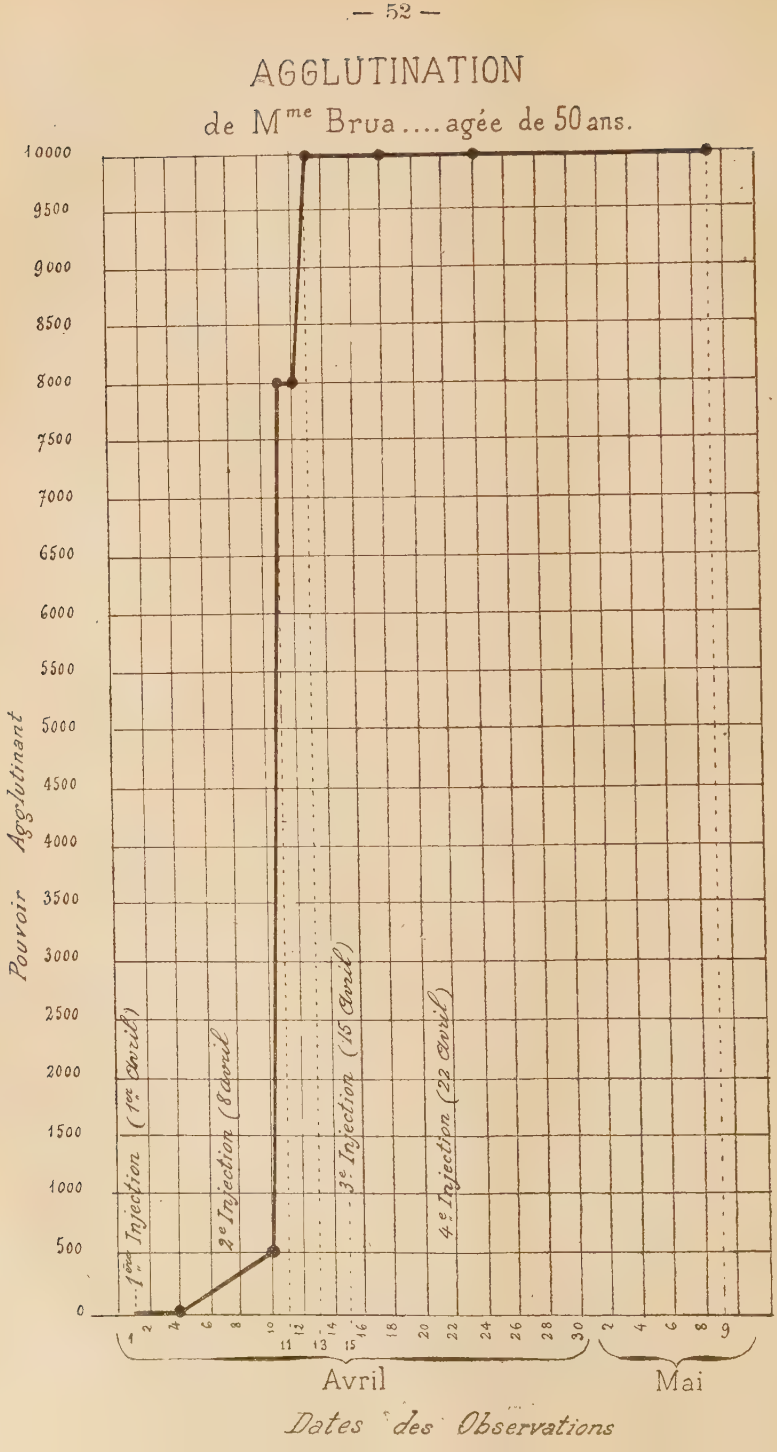

AGGLUTINATION
de Mme Lasse.... agée de 21 ans.
Pouvoir agglutinant
50000
49000
48000
47000
46000
45000
44000
43000
42000
41000
40000
39000
38000
37000
36000
35000
34000
33000
32000
31000
30000
29000
28000
27000
26000
25000
24000
23000
22000
21000
20000
19000
18000
17000
16000
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
1re Injection
2e Injection (15 Mars)
3e Injection (22 Mars)
4e Injection (29 Mars)
Mars
Avril
Mai
Dates des Observations

AGGLUTINATION

de Mr Germ.... agé de 18 ans.

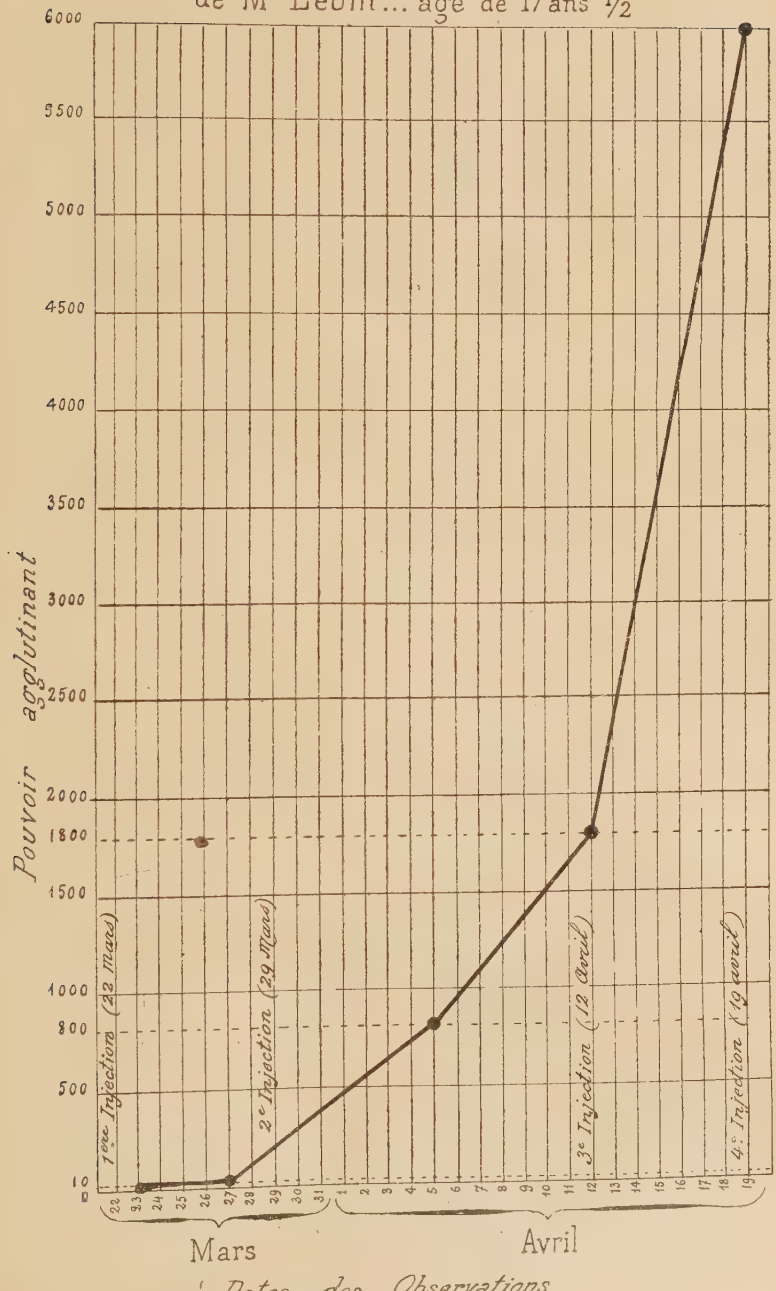


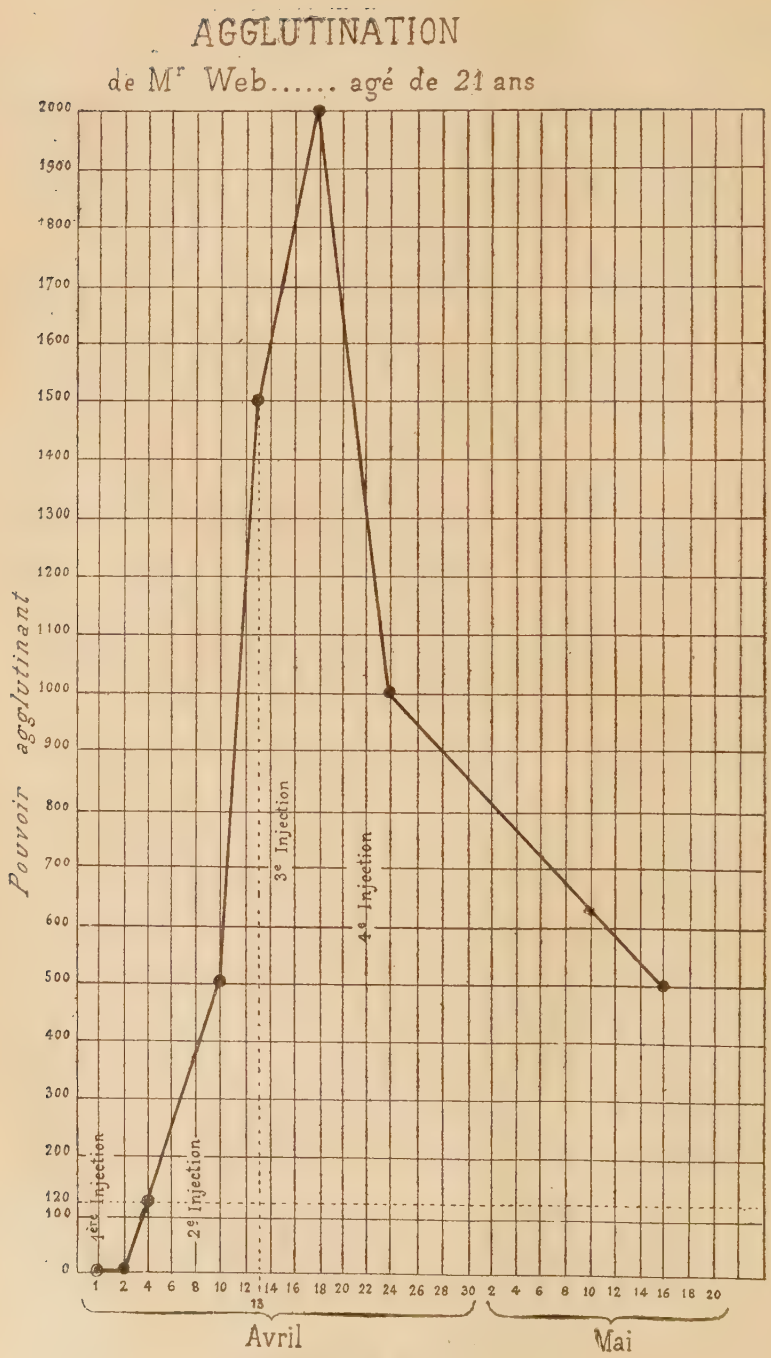

AGGLUTINATION
de Mr Doulc... agé de 20 ans ½
Pouvoir Agglutinant
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
30
0
1ère Injection (22 Mars)
2e Injection (29 Mars)
3e Injection (5 Avril)
4e Injection (12 Avril)
22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Mars
Avril
Dates des Observations


AGGLUTINATION
de Mme Brua.... agée de 50 ans.
Pouvoir Agglutinant
10000
9500
9000
8500
8000
7500
7000
6500
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
1re Injection (1er Avril)
2e Injection (8 Avril)
3e Injection (15 Avril)
4e Injection (22 Avril)
1 2 4 6 8 10 11 12 13 14 15 16 18 20 22 24 26 28 30
2 4 6 8 9
Avril
Mai
Dates des Observations

AGGLUTINATION

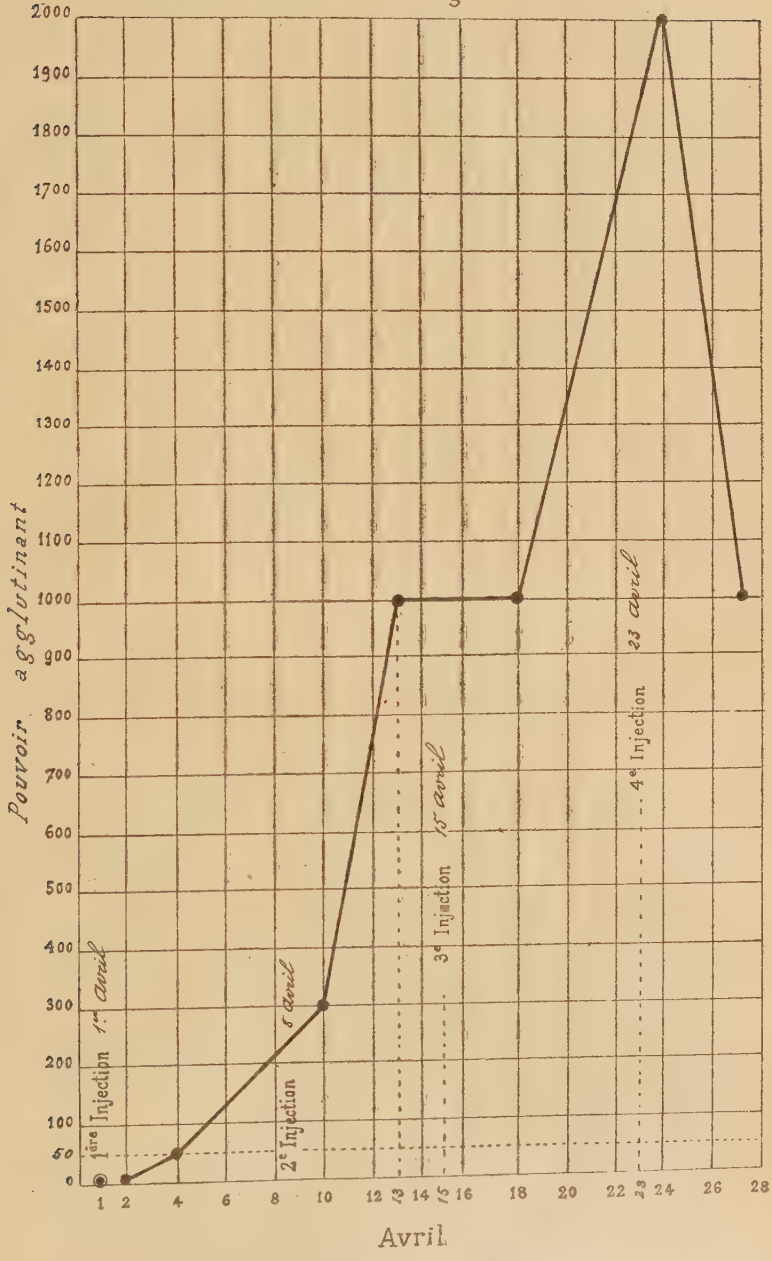
de Mr Leum... agé de 17 ans ½

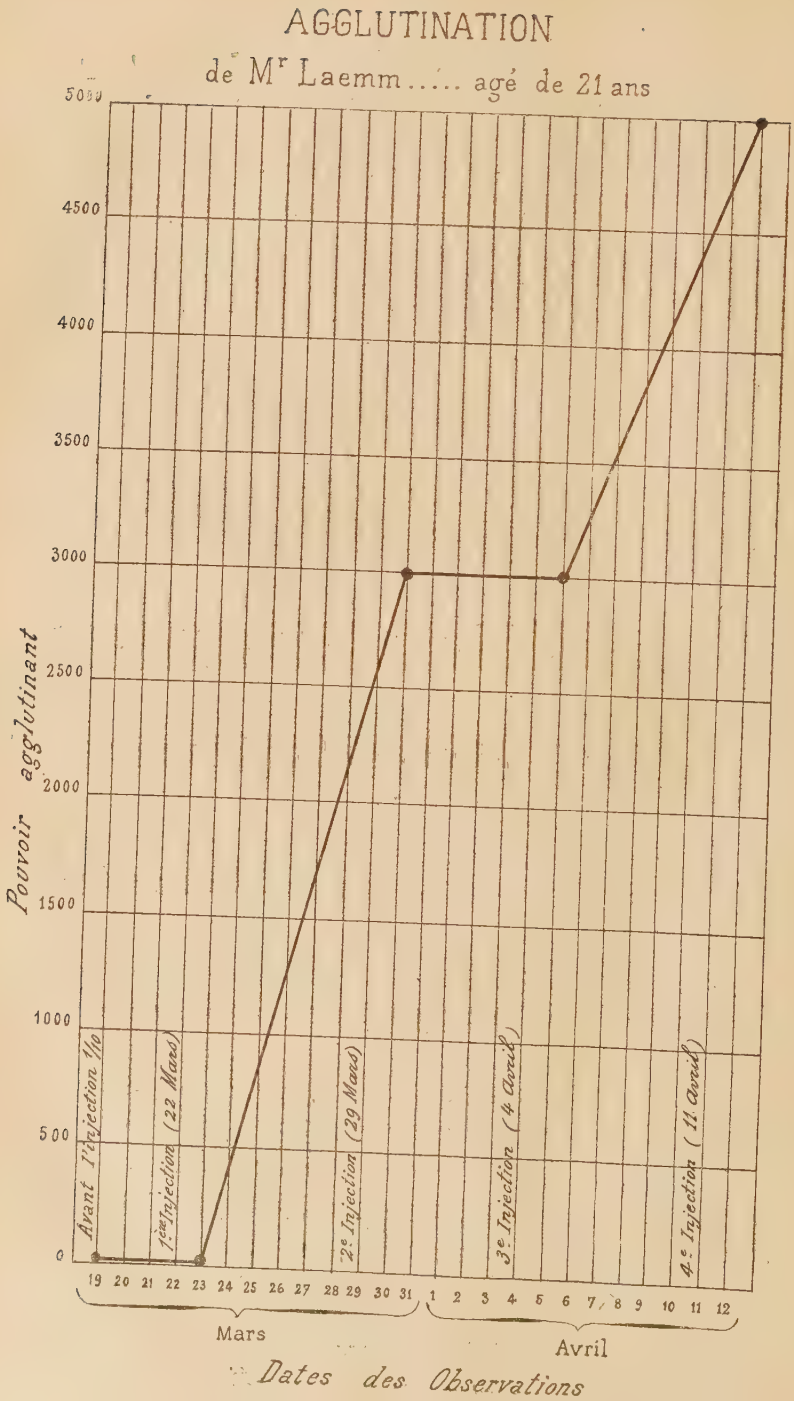



AGGLUTINATION
de Mr Web..... agé de 21 ans
Pouvoir agglutinant
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
120
100
0
1ère Injection
2e Injection
3e Injection
4e Injection
1 2 4 6 8 10 12 13 14 16 18 20 22 24 26 28 30
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
Avril
Mai
Dates des Observations

AGGLUTINATION

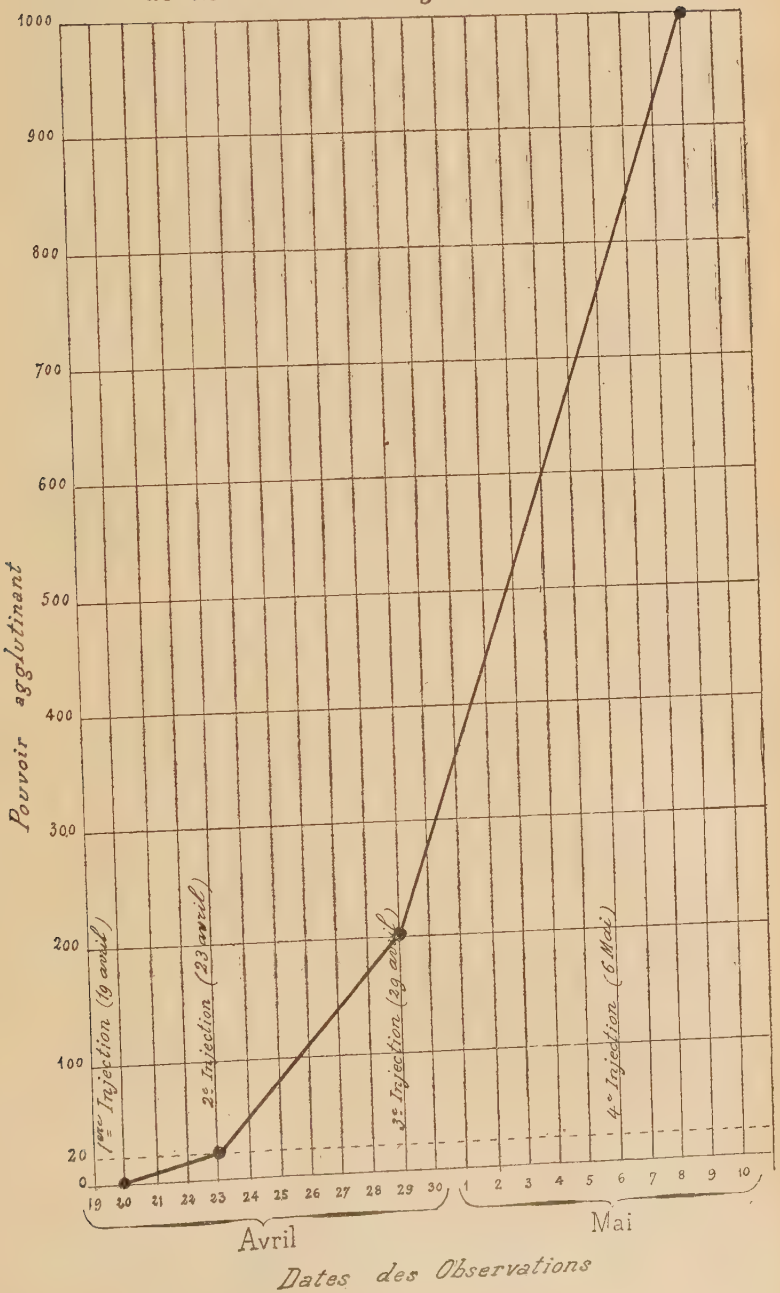
de Mme Charlott.... agée de 26 ans



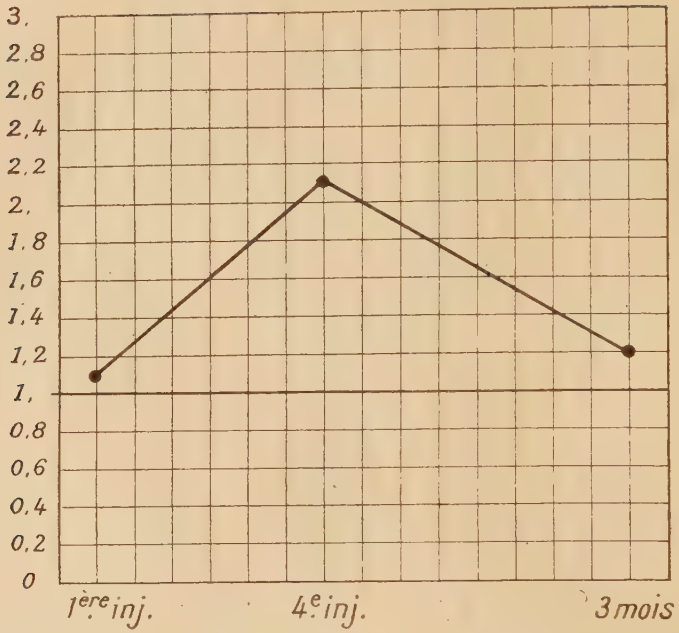

AGGLUTINATION
de Mr Laemm..... agé de 21 ans
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Pouvoir agglutinant
Avant l'injection (19e
1re Injection (22 Mars)
2e Injection (29 Mars)
3e Injection (4 Avril)
4e Injection (11 Avril)
19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Mars
Avril
Dates des Observations

AGGLUTINATION

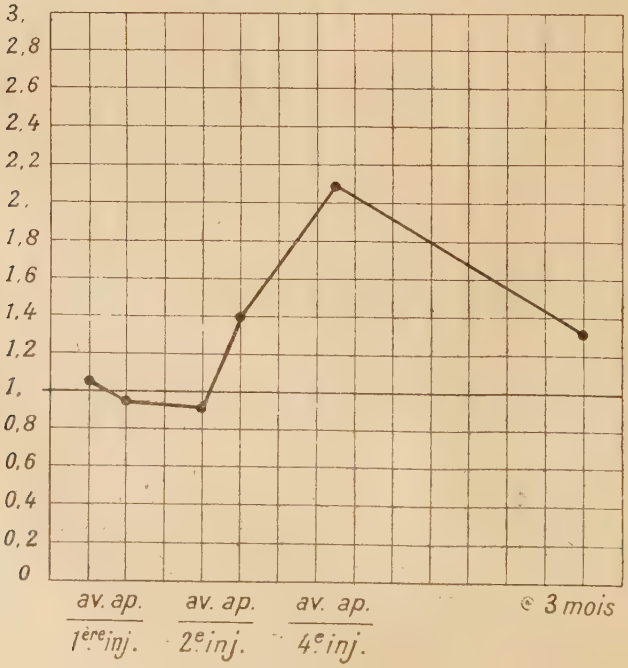
de Mr Bertra .... agé de 27 ans



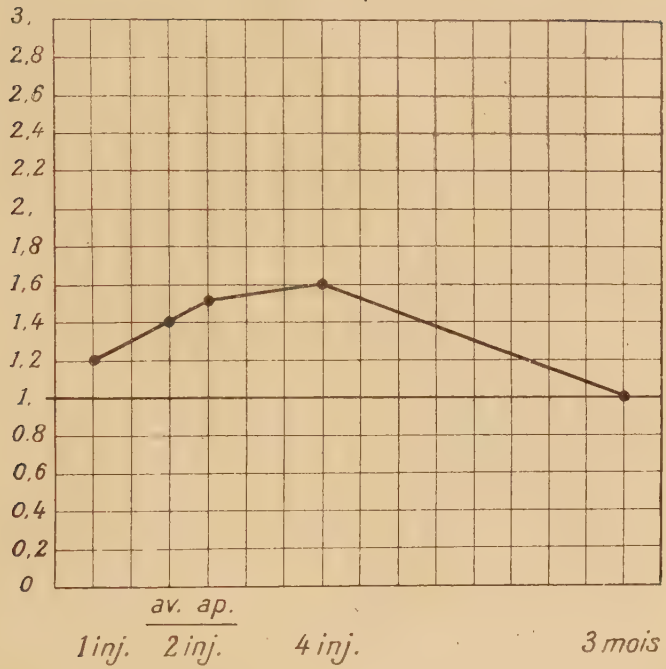
Las Pouvoir opsonisant



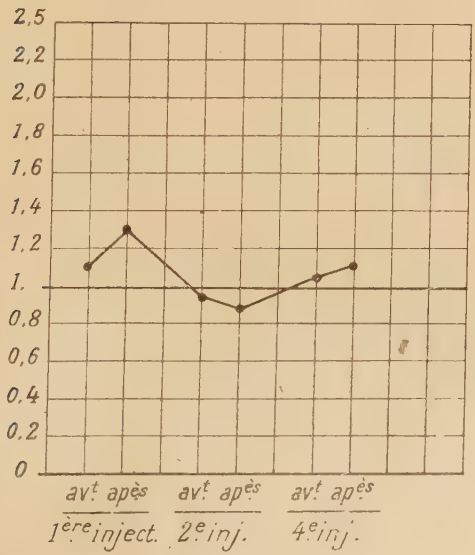
Leb. Pouvoir opsonisant



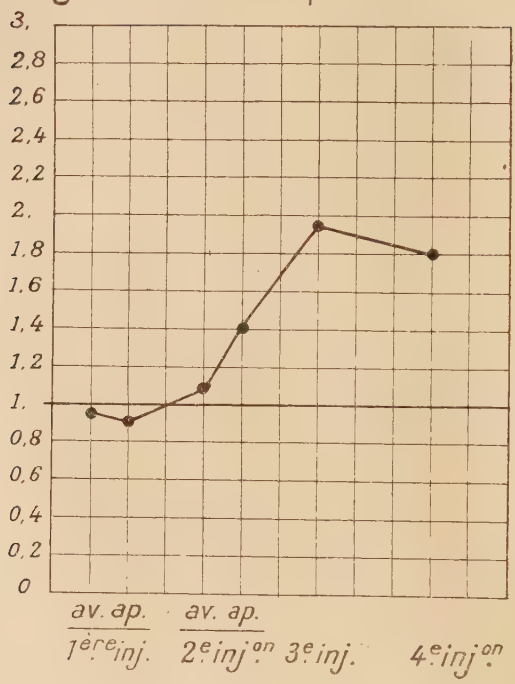
Ger. Pouvoir opsonisant



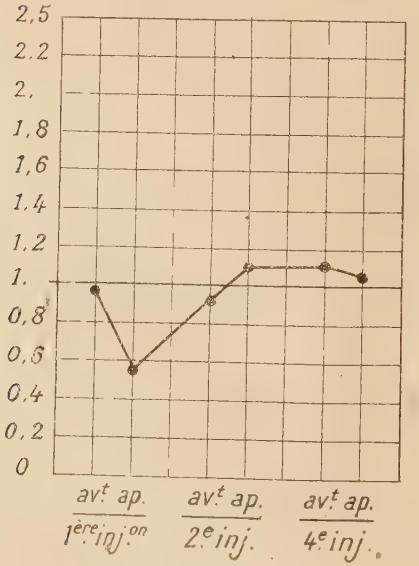
Le. Pouvoir leuco-activant.



Eng. Pouvoir opsonisant



Eng. Pouvoir leuco-activant



VI

La sensibilisatrice dans le sérum des vaccinés

Bien que la plupart des auteurs qui se sont livrés à la recherche des anticorps dans le sérum des vaccinés aient négligé ce chapitre (Leihsmann, Vincent, Hamilton) nous nous y sommes attachés d'une façon toute particulière. En effet, nous pensions que parmi tous les anticorps la sensibilisatrice devait être à la fois la plus précoce dans son apparition et la plus durable. Ceci par analogie avec d'autres infections (syphilis, typhoïde, etc...) où la présence prolongée et pour ainsi dire indéfinie de la sensibilisatrice spécifique, est le témoin tangible de l'infection ancienne et de l'immunité acquise. Nous allons montrer que nos espérances n'ont pas été déçues et que les applications de la méthode de Bordet et Gengou, donnent ici encore au technicien des indications fécondes.

On sait que la recherche de la sensibilisatrice typhique précède les applications que Wassermann fit des lois de Bordet et Gengou à la syphilis. Dès juillet 1901, Widal et Lesourd sous le nom d'hémolyso-diagnostic, publiaient leurs recherches sur la sensibilisatrice dans

le sérum des typhiques. Leurs résultats furent des plus nets et confirmés par les auteurs qui s'occupèrent de la question : La réaction de fixation du complément est constante chez les malades atteints de la fièvre typhoïde et chez les animaux inoculés. La date la plus précoce de son observation est le sixième jour de la maladie chez un typhique. Ils l'ont vu dissociée dans un cas où la réaction agglutinante n'existait pas. Chez lés animaux elle existait toujours quand il y avait agglutination ; assez souvent la fixation apparut plus précocement que l'agglutination. Il était d'un plus haut intérêt de voir comment les vaccinés se comportaient au point de vue réaction de fixation; d'autant plus, nous le répétons, que les auteurs semblent avoir à ce sujet négligé ce facteur important de l'immunité.

Technique. — Nous avons suivi pas à pas, non la technique primitive donnée par Widal et Lesourd, mais les règles données par Wassermann pour la déviation du complément dans la syphilis.

Antigène. — Il était constitué bien entendu par une émulsion des bacilles d'Eberth, chauffés, et nous n'avons pas trouvé mieux que le vaccin lui-même tout préparé (sauf addition d'antiseptique) lequel constant dans sa composition, numéré, dosé, chauffé constitue l'antigène idéal.

Pour le reste c'est la technique identique du Wassermann primitif, complément de cobaye, système hémolytique antimouton, globules de mouton.

Sérum des sujets prélevé par ponction veineuse.

Au surplus voici un de nos tableaux d'expérience. Les

témoins dans chaque expérience étaient constitués par un sujet sain non vacciné et n'ayant pas eu la typhoïde et par un typhique en évolution. (Titrage de l'antigène une fois pour toutes ; du complément et du sérum hémolytique à chaque expérience.)

	ANTIGÈNE Vaccin	Sérum	Complément Cobaye	Eau Physiologique à 8/1000	2 h. à l'étuve	Sérum Hémolytique Anti-mouton	Globules mouton à 5 %	RÉSULTATS
Sujet sain non-vacciné.....	—	0,2	0,1	1,4		0,1	1	Hémolyse.
	0,3	0,2	0,1	1,1		0,1	1	Hémolyse.
	0,4	0,2	0,1	1		0,1	1	Hémolyse.
Typhique	—	0,2	0,1	1,4		0,1	1	Hémolyse.
	0,3	0,2	0,1	1,1		0,1	1	Pas d'hémol.
	0,4	0,2	0,1	1		0,1	1	Pas d'hémol.
Vacciné..	—	0. 2	0,1	1,4		0,1	1	Hémolyse.
	0,3	0,2	0,1	1,1		0,1	1	Pas d'hémol.
	0,4	0,2	0,1	1		0,1	1	Pas d'hémol.
Témoins.	0,4	—	0,1	1.2		0,1	1	Hémolyse.
	0,4	—	—	1,3		0,1	1	Pas d'hémol.
	—	—	—	1,7		0,1	1	Pas d'hémol.

Nous nous astreignions au début à faire cette technique comparativement aux techniques moins longues de Foix (complément cobaye hémolysine naturelle) et de Hecht (complément et sensibilisatrices naturelles) plus sensibles d'après les dernières recherches, en raison de l'absence de chauffage. La similitude absolue des résultats obtenus nous permit finalement de n'employer que cette dernière, sauf quand l'absence fortuite de complément ou de sensibilisatrices naturelles nous forçait à revenir à la technique primitive.

Technique de la méthode de Hecht

ANTIGÈNE	SÉRUM	Eau physiol.	1 h. 1/2 d'étuve	Globules mouton 5 °/₀	RÉSULTATS
0	0,2	1	»	1	Hémolyse.
0,3	0,2	0,5	»	1	
0,4	0,2	0,4	»	1	

Remarquons d'ailleurs que nos résultats ont toujours été d'une netteté absolue comme chaque fois qu'on emploie des antigènes microbiens spécifiques, ce qui constitue une différence avec la réaction de Wassermann pour la syphilis.

Résultats. — Ils ont été des plus nets. Tous nos vaccinés récents (l'absence de toute sensibilisatrice fut recherchée pour chacun avant la première inoculation) ont présenté une réaction de fixation positive après la dernière injection. Nous n'avons pas vu une seule exception à cette règle sur les 14 cas que nous avons suivis en série. De plus comme nous l'avons dit l'absence d'hémolyse dans les tubes des vaccinés était toujours absolue et ne laissait place à aucun doute.

Pendant le premier septenaire, c'est-à-dire après la première injection l'apparition de la sensibilisatrice est parallèle à celle de l'agglutinine : elle se fait du cinquième au septième jour, plus précoce quand l'agglutinine apparaît précocement.

Mais dans trois cas, la sensibilisatrice devança nettement l'agglutinine, de vingt-quatre à quarante-huit

heures seulement, il est vrai. Chez deux de ces sujets où la réaction de fixation manquait avant l'injection nous constatons déjà un retard et une gêne appréciable de l'hémolyse vingt-quatre heures après l'injection. Quarante-huit heures après, la fixation était des plus nettes.

Pendant les quatre mois où nous pûmes suivre ces sujets, nous ne vîmes jamais d'oscillations dans la présence de la sensibilisatrice uniformément et constamment la réaction de fixation se maintint absolue.

Enfin nous recherchâmes la sensibilisatrice chez des sujets pris au hasard parmi les anciens vaccinés : là encore, nous la retrouvâmes avec la même constance et sur 6 cas vaccinés depuis huit mois à un an, une seule fois la réaction de fixation fit défaut.

Conclusions

1° La sensibilisatrice chez les vaccinés apparaît en même temps, quelquefois plus précocement que les agglutinines.

2° Elle est constante chez tous les sujets à partir de la seconde inoculation vaccinale.

3° On peut la retrouver d'une manière presque constante chez les sujets vaccinés depuis un an.

Nous croyons donc que c'est là une étude à ne pas négliger et que comme facteur probant de l'immunité acquise c'est un des plus frappants. La persistance et la constance de la sensibilisatrice dans le sérum des vac-

cinés n'est-elle pas comparable à cette même persistance chez les anciens typhiques que la nature a immunisés et à la réaction de Wassermann à date si lointaine chez les syphilitiques inaptes à se réinfecter même à des époques généralement très éloignées du chancre primitif?

VII

Les éléments du sang

Les éléments du sang après la vaccination

Alice Hamilton (1) s'est livrée à une étude approfondie de l'évolution des globules blancs après la vaccination antityphique. Elle note d'abord une leucopénie transitoire apparaissant deux heures après l'injection suivie bientôt d'hyperleucocytose. Elle insiste spécialement sur la disparition des éosinophiles et leur réapparition rapide.

Elle compare ce fait à celui signalé par Negeli, Cerboth et Turck de la disparition des éosinophiles dans les typhoïdes graves et du bon indice pronostic de leur réapparition. Elle aurait noté que la production faible d'anticorps est corrélative de la disparition plus prolongée des éosinophiles. Au contraire, au cas de production intense d'anticorps, les éosinophiles ne disparaîtraient pas.

Nous avons chez plusieurs de nos malades procédé

1. *Loco citato.*

à des numérations complètes avec recherche de l'équilibre leucocytaire avant et après la vaccination en série.

Voici les résultats :

Cas n° 1. — L..., 21 ans. Vaccinée le 8 mars.

— 15 —

— 22 —

— 29 —

Le 23 mars. — Globules rouges			3.800.000
— blancs			5.000
Polynucléaires :	Eosinophiles	1,6	
—	Neutrophiles	72	
—	Basophiles	0,5	
Mononucléaires :	Lymphocites	8	
—	Moyens	10	
—	Grands	7,9	
Le 30 mars. — Globules rouges			3.200.000
— blancs			4.800
Polynucléaires :	Eosinophiles	0,8	
—	Neutrophiles	75	
—	Basophiles	1	
Mononucléaires :	Lymphocites	5	
—	Moyens	8	
—	Grands	10,2	
Le 3 avril. — Globules rouges			3.600.000
— blancs.			9.600
Polynucléaires :	Eosinophiles.	2	
—	Neutrophiles.	73	
—	Basophiles	0,4	
Mononucléaires :	Lymphocites	10	
—	Moyens	10	
—	Grands	4,6	

Cas n° 2. — Leb... Vacciné le 15 mars.

— 22 —

— 27 —

— 30 —

Avant la vaccination :

	Globules rouges		2.800.000
	— blancs		5.400
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	1,3	
—	Neutrophiles. . . .	61,1	
—	Basophiles	»	
Mononucléaires :	Lymphocites	6,9	
—	Moyens	20,8	
—	Grands	9,7	

Vingt heures après la 1re injection :

	Globules rouges		5.600.000
	— blancs		5.920
Polynucléaires :	Eosinophiles . . .	1,5	
—	Neutrophiles . . .	77,2	
—	Basophiles	1,5	
Mononucléaires :	Lymphocites . . .	9,5	
—	Moyens	9	
—	Grands	1,5	
18 mars. —	Globules rouges		4.752.000
	— blancs		7.200
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	2,5	
—	Neutrophiles . . .	69,4	
—	Basophiles	»	
Mononucléaires :	Lymphocites. . . .	14,6	
—	Moyens	5,9	
—	Grands	7,6	
27 mars. —	Globules rouges		3.700.000
	— blancs		8.400

Polynucléaires :	Eosinophiles . . .	2
—	Neutrophiles . . .	68,5
—	Basophiles	0,5
Mononucléaires :	Lymphocites . . .	6
—	Moyens	9
—	Grands	14
30 mars. — Globules rouges		3.200.000
— blancs.		7.500
Polynucléaires :	Eosinophyles . . .	1,7
—	Neutrophiles . . .	65
—	Basophiles	»
Mononucléaires :	Lymphocites . . .	9
—	Moyens	13
—	Grands	11,3

Cas n° 3. — Le..., 21 ans. — Vacciné le 22 mars.

— 29 —

— 5 avril.

— 7 —

Avant la vaccination :

Globules rouges.		4.240.000
blancs		5.920
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	1,8
—	Neutrophiles . . .	64,1
—	Basophiles	»
Mononucléaires :	Lymphocites . . .	9,4
—	Moyens	9,4
—	Grands	5,5

Vingt-deux heures après la vaccination :

Globules rouges		3.160.000
— blancs		10.000
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	0,5

Polynucléaires :	Neutrophiles. . . .	62	
—	Basophiles	1	
Mononucléaires :	Lymphocites. . . .	8	
—	Moyens	15,6	
—	Grands	12,9	
27 mars. — Globules rouges			5.320.000
—	blancs		5.200
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	1,5	
—	Neutrophiles. . . .	60	
—	Basophiles	0,5	
Mononucléaires :	Lymphocites. . . .	12	
—	Moyens	8	
—	Grands	18	
30 mars. — Globules rouges			5.600.000
—	blancs		8.400
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	1,5	
—	Neutrophiles. . . .	72	
—	Basophiles	»	
Mononucléaires :	Grands	12	
—	Moyens	6	
—	Lymphocites. . . .	2,5	
4 avril. — Globules rouges			4.240.000
—	blancs		6.200
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	0,5	
—	Neutrophiles. . . .	64	
—	Basophiles	»	
Mononucléaires :	Lymphocites. . . .	8	
—	Moyens	13,5	
—	Grands	14	
12 avril. — Globules rouges			5.160.000
—	blancs		4.520

Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	0,8
—	Neutrophiles. . . .	69
—	Basophiles	»
Mononucléaires :	Lymphocites. . . .	7
—	Moyens	14,6
—	Grands	10,6

Cas 4. — Mo... 24 ans. Vacciné le 15 mars.

— 22 —

— 29 —

— 5 avril.

Avant la vaccination :

	Globules rouges		5.464.000
	— blancs		7.040
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	1,5	
—	Neutrophiles. . . .	72	
—	Basophiles	0,5	
Mononucléaires :	Lymphocites. . . .	7	
—	Moyens	11	
—	Grands	9	
22 mars. —	Globules rouges		4.240.000
	— blancs		36.000
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	»	
—	Neutrophiles. . . .	80	
—	Basophiles	1	
Mononucléaires :	Lymphocites. . . .	8	
—	Moyens	7	
—	Grands	4	
30 mars. —	Globules rouges		5.520.000
	— blancs		10.000
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	3,9	
—	Neutrophiles. . . .	76	

Polynucléaires :	Basophiles	1,3
Mononucléaires :	Grands	2,6
—	Moyens	11,8
—	Lymphocites. . . .	3,9

Cas 5. — Leune, 20 ans. Vacciné le 22 mars.

— 29 —

— 5 avril.

— 12 —

Avant la vaccination :

	Globules rouges	6.000.000
	— blancs	6.600
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	2,5
—	Neutrophiles . . .	65
—	Basophiles	»
Mononucléaires :	Grands	12
—	Moyens	7,5
—	Lymphocites. . . .	13

Vingt-quatre heures après :

	Globules rouges	3.200.000
	— blancs. . . . »	1.600
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	»
—	Neutrophiles. . . .	62,5
—	Basophiles	1,5
Mononucléaires :	Grands	11
—	Moyens	12,5
—	Lymphocites. . . .	12,5
27 mars. —	Globules rouges	4.200.000
	— blancs	5.800
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	1,7
—	Neutrophiles. . . .	70
—	Basophiles	»

Mononucléaires :	Grands	8	
—	Moyens	6	
—	Lymphocites . . .	14,3	
12 avril. —	Globules rouges		4.640.000
—	blancs		8.920
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	2	
—	Neutrophiles. . . .	69	
—	Basophiles	0,5	
Mononucléaires :	Grands	6	
—	Moyens	10	
—	Lymphocites. . . .	12,5	

Cas 6. — Engel, 21 ans Vacciné le 22 mars.

Avant la vaccination :

	Globules rouges		5.600.000
—	blancs.		6.400
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	1,4	
—	Neutrophiles. . . .	71	
—	Basophiles	0,8	
Mononucléaires :	Grands	7	
—	Moyens	11	
—	Lymphocites . . .	9,8	

Vingt-quatre heures après :

	Globules rouges		3.200.000
—	blancs		6.000
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	0,8	
—	Neutrophiles . . .	68	
—	Basophiles	»	
Mononucléaires :	Grands.	12,5	
—	Moyens	10	
—	Lymphocites . . .	8,7	

Cas 7. — Doule..., 22 ans. Vacciné le 22 mars.

— 29 —

— 5 avril.

— 12 —

Avant la vaccination :

Globules rouges.			5.600.000
— blancs			7.300
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	1,9	
—	Neutrophiles . . .	73	
—	Basophiles	0,5	
Mononucléaires :	Grands	7	
—	Moyens	6	
—	Lymphocites. . . .	11,6	

Vingt heures après la vaccination :

Globules rouges.			3.600.000
— blancs.			8.400
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	0,4	
—	Neutrophiles . . .	67	
—	Basophiles	»	
Mononucléaires :	Grands	11	
—	Moyens	8	
—	Lymphocites. . . .	11,6	
4 avril. — Globules rouges			5.620.000
— blancs			6.000
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	1,5	
—	Neutrophiles . . .	70	
—	Basophiles	»	
Mononucléaires :	Grands	10	
—	Moyens	6	
—	Lymphocites. . . .	13,5	

Cas 8. — Charl..., 26 ans. Vaccinée le 1er avril.

7 —

15 —

22 —

Avant le vaccin :

	Globules rouges	5.280.000
	— blancs	9.200
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	2,8
—	Polynucléaires . . .	67
—	Basophiles	1
Mononucléaires :	Grands	9
—	Moyens	11
—	Lymphocites . . .	11,2

Vingt-quatre heures après.

	Globules rouges	3.840.000
	— blancs	9.800
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	2
—	Polynucléaires . . .	65,5
—	Basophiles	1,5
Mononucléaires :	Grands	10
—	Moyens	13
—	Lymphocites . . .	9

15 avril. — Avant l'injection :

	Globules rouges	5.140.000
	— blancs	10.800
Polynucléaires :	Eosynophiles . . .	1,5
—	Polynucléaires . . .	67
—	Basophiles	0,5
Mononucléaires :	Grands	7
—	Moyens	10
—	Lymphocites . . .	15

Une heure après l'injection :

	Globules rouges	5.120.000
	— blancs	9.600
Polynucléaires :	Eosinophiles. . . .	0,8
—	Polynucléaires . . .	65
—	Basophiles	»
Mononucléaires :	Grands	11
—	Moyens	10,2
—	Lymphocites . . .	14

Si nous résumons les résultats figurés dans ces tableaux, nous voyons qu'ils peuvent se résumer dans la formule suivante : *Après la vaccination, pas de variation appréciable du nombre des globules rouges.*

Variation peu considérable du nombre des globules blancs.

Variation peu considérable de l'équilibre leucocytaire.

Dans la typhoïde, on sait que le chiffre des globules rouges varie peu. Par contre, l'hypoleucocytose est presque constante et M. Chantemesse l'a décrite ainsi : « Pendant la première semaine l'hypoleucocytose est légère ; elle va en augmentant à mesure que la maladie progresse, et elle persiste longtemps pendant le cours de la convalescence. L'hypoleucocytose légère dans les formes bénignes est d'autant plus accentuée que le cas est plus grave ».

Au point de vue de l'équilibre leucocytaire on admet de même une première phase d'augmentation des polynucléaires avec diminution des monucléaires et lymphocytes, disparition des éosinophiles ; puis au deuxième et troisième septenaire chute des polynucléaires, augmen-

tation des mononucléaires, puis des lymphocytes. La réapparition des lymphocytes amènerait la guérison.

Or, quand elles existent, ces variations se font après chaque injection vaccinale dans le sens que nous avons pu constater d'un abaissement très léger des polynucléaires avec augmentation des mononucléaires, surtout du type moyen mononucléaire. Quelquefois, léger abaissement du nombre des éosinophiles.

Encore faut-il pour saisir des différences appréciables, faire les numérations dans les heures qui suivent immédiatement l'injection. Quand nous avons fait l'examen vingt-quatre heures après l'injection vaccinale, nous n'avons jamais constaté de changement notable dans l'état de l'équilibre des leucocytes, jamais non plus, nous n'avons vu de leucopénie, même quand la réaction vaccinale avait été moyenne ou un peu forte.

Il n'y eut donc jamais, même dans les cas rares où la réaction générale de l'individu vacciné fut notable rien d'analogue aux modifications imprimées au sang par les toxines éberthiennes. Il faut donc croire que si dans nos cas, il y eut de la leucopénie, de la mononucléose, la disparition des éosinophiles dont parlent certains auteurs, elle fut si transitoire que peu d'heures après la vaccination, toute trace en avait disparu.

Outre que des changements si rapides sont d'une appréciation délicate, avec ce que l'on sait des changements spontanés et éphémères de notre sang périphérique, ne devons-nous pas plutôt croire que la modification des éléments figurés du sang a été en réalité dans es cas observés par nous extrèmement minime.

Et ne devons-nous pas interpréter ce fait comme une nouvelle preuve de l'absence de toute phase négative dont nous parlons dans d'autres chapitres? Avec des injections plus massives de microbes, nous aurions sans doute eu cette sidération momentanée des éléments blancs qu'ont vu les auteurs. Mais il est probable que c'est le mode de vaccination si méthodiquement progressif adopté chez nos sujets qui a évité l'apparition de tous ces phénomènes de dépression organique.

Conclusions

Il est difficile de saisir chez nos sujets vaccinés un changement appréciable du nombre et de la qualité des éléments du sang. Jamais ce changement, quand il existe, n'est durable.

VIII

Pouvoir bactéricide et bactériolytique

Pouvoirs bactéricide et bactériolytique.

Si nous avons conservé pour la fin l'étude de ces derniers anticorps, ce n'est pas que leur importance soit moindre. Ils traduisent en effet la présence dans le sérum des vaccinés de substances agissant directement sur la vitalité et la morphologie du microbe.

On sait en quoi consistent les techniques usitées jusqu'ici pour déceler ces propriétés du sérum.

Pour le pouvoir bactériolytique on met en présence le sérum du sujet examiné et les bacilles. On assiste alors à la granulisation, la déformation et la dissolution du microbe, comme cela se passe dans le phénomène de Pfeiffer, pour le vibrion chlolérique.

Pour le pouvoir bactéricide, les procédés les plus habituels consistent encore à opérer *in vitro* en mettant en présence une dilution de bacilles et des échantillons de dilution croissante du sérum envisagé. Après un séjour d'une heure à l'étuve à 37° on verse le mélange

sur un milieu approprié, sur lequel on observera ou non le développement de colonies.

La plus forte dilution sérique qui empêche le développement de colonies donne le titre de pouvoir bactéricide.

Les auteurs qui ont ainsi procédé ont constaté que ces anticorps se comportaient après la vaccination comme ceux que nous avons déjà étudié ; en ce sens que leur apparition se fait du septième au dixième jour, qu'ils augmentent après les réinjections successives pour atteindre leur maximum après la dernière inoculation et décroître alors progressivement (Leischmann trouve comme maximum le chiffre 1/110 pour le pouvoir bactéricide). Ni Leischmann ni Hamilton n'ont trouvé ici non plus d'abaissement correspondant à une phase négative. Harrisson a trouvé le pouvoir bactéricide encore élevé après plusieurs mois (cité par A. Hamilton).

Malheureusement tous les procédés employés sont délicats dans leur technique et leur interprétation. Le procédé de Pfeiffer paraît certainement donner plus de sécurité : il consiste à opérer *in vivo* et à injecter dans le péritoine du cobaye simultanément une certaine quantité de sérum et une dose de culture virulente, et à comparer les effets avec ceux de l'injection de la culture seule.

C'est dans ce sens que nous nous sommes efforcés de modifier les techniques habituelles, nos travaux personnels à ce sujet sont encore en cours et feront l'objet de publications ultérieures.

Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants :

Une fois au $\frac{1}{130}$

Une fois au $\frac{1}{100}$

Une fois au $\frac{1}{50}$

Une fois au $\frac{1}{40}$

Sans doute s'étonnera-t-on du taux peu élevé du pouvoir bactéricide mais (alors que tous les auteurs comptent comme résultats positifs les plaques de Piétri injectées avec les dilutions de titres différents, sérums et bacilles vivants, au cas où celles-là présentent un moindre chiffre de colonies que la plaque témoin) nous n'avons fait état que des plaques restées absolument stériles.

IX

Avantages de la méthode vaccinale par les bacilles tués par la chaleur.

On pourra être surpris, comme nous l'avons été lors de nos premiers résultats, de l'intensité de réaction humorale consécutive au procédé de vaccination envisagée, comparée aux résultats fournis par les auteurs d'autres méthodes vaccinales. A notre avis le fait tient au procédé même de vaccination. Ce dernier n'est pas indifférent, et il semble bien que si toutes les méthodes vaccinales tendent et réussissent à provoquer des réactions immunisantes semblables dans l'organisme, les anticorps obtenus sont qualitativement et quantitativement très différents suivant le vaccin. En particulier suivant que ce dernier est composé de produits solubles du bacille détruit, éclaté pour ainsi dire, ou au contraire du bacille lui-même conservé dans sa forme et simplement privé de vie, les réactions varieront. Il n'est pas douteux que la forme même de l'antigène est nécessaire (et peut-être suffisante) à la production de certains anticorps.

Nolf a montré il y a déjà plusieurs années que si l'on

injecte au lapin d'une part l'hémoglobine des globules laqués, d'autre part les stromas globulaires, dans le premier cas on obtient seulement la sensibilisatrice, dans le second seulement des agglutinines.

Aussi pensons-nous que la présence constante de sensibilisatrice chez nos sujets et l'intensité extraordinaire des agglutinines développées tient au vaccin employé. D'autres vaccins développeront peut-être d'autres anticorps, mais ceux-là qui introduisent dans l'organisme le corps du bacille total et conservé intact dans sa morphologie provoquent au plus haut point la production des agglutinines et sensibilisatrices spécifiques.

OBSERVATIONS

Observation 1

M. Pierre M..., avocat, âgé de 21 ans.

N'a jamais eu la typhoïde, ni autres maladies infectieuses.

1re injection. . .	15 mars. . .	réaction légère.	
2e — . . .	22 mars. . .	—	nulle.
3e — . . .	29 mars. . .	—	—
4e — . . .	4 avril. . .	—	—

Avant la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 7.000
— — rouges . . 5.464.000

Vingt heures après la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 8.800
— — rouges . . 5.760.000

22 mars, avant la seconde injection :

Sang. — Globules blancs. . . 36.000
— — rouges . . 4.240.000.

Agglutination. — Au 1/330.

29 mars, avant la troisième injection :

Agglutination. — Au 1/1000.

30 mars :

Fixation. — 400 fort.

Agglutination. — Au 1/6000.

Observation 2

M. Roger L..., étudiant, âgé de 19 ans.

N'a pas eu la fièvre typhoïde ni autres maladies infectieuses.

1re injection. . .	15 mars. . .	réaction légère.
2e — . . .	22 mars. . .	— nulle.
3e — . . .	29 mars. . .	— —
4e — ne s'est pas présenté.		

Avant la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 5.400

— — rouges . . 2.800.000

Vingt heures après la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 5.920

— — rouges . . 5.600.000

Agglutination. — 1/10.

Fixation. — 400.

18 mars :

Sang. — Globules blancs. . . 7.200

— — rouges . . 4.752.000

22 mars ;

Agglutination. — 1/3000.

27 mars :

Agglutination. — 1/2000.

Sang. — Globules blancs. . . 8.400

— — rouges . . 3.740.000

30 mars :

Sang. — Globules blancs. . . 7.500

— — rouges . . 3.200.000

Agglutination. — Au 1/2000.

Observation 3

M. Marcel L..., étudiant, agé de 21 ans.

1re injection. .	22 mars. .	réaction générale légère.	
2e — . .	29 mars. .	—	nulle.
3e — . .	4 avril. .	—	—
4e — . .	12 avril. .	—	—

Avant la première injection (19 mars) :

Sang. — Globules blancs. . . 5.920

— — rouges. . . 4.240.000

Agglutination. — Au 1/10.

Vingt heures après la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 10.000

— — rouges. . . 3.760.000

Agglutination. — Au 1/10.

27 mars :

Sang. — Globules blancs. . . 5.200

— — rouges. . . 5.320.000

Agglutination. — Au 1/10.

30 mars :

Sang. — Globules blancs. . . 8.400

— — rouges. . . 5.640.000

Agglutination. — Au 1/3000.

Fixation. — 400 faible.

5 avril :

Agglutination. — Au 1/3000.

Sang. — Globules blancs. . . 4.520

— — rouges. . . 5.760.000

Agglutination. — Au 1/3000.

Fixation. — 400.

Observation 4

M. Pierre L..., âgé de 18 ans.

N'a jamais eu la typhoïde ou autres maladies infectieuses.

1re injection. . 28 mars. . réaction générale nulle.

2e — . . 29 mars. . — —

3e — . . 4 avril. . — légère.

4e — . . 12 avril. . — nulle.

Avant la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 6.600

— — rouges. . . 6.000.000

Agglutination. — 0.

Fixation. — Négative.

Vingt-quatre heures après la première injection :

Sang. — Globules blancs.

— — rouges.

23 mars :

Agglutination. — 0.

27 mars :

Sang. — Globules blancs. . . 5.800

— — rouges. . . 4.200.000

Agglutination. — Au 1/10.

29 mars :

Fixation. — Nettement positive.

5 avril.

Agglutination. — Au 1/800.

12 avril :

Sang. — Globules blancs. . . 8.920

— — rouges. . . 4.640.000

Agglutination. — Au 1/800.

18 avril :

Agglutination. — Au 1/6000.

20 juin :

Agglutination. — Au 1/400.

Observation 5

M. Albert E..., étudiant, agé de 20 ans.

N'a jamais eu la fièvre typhoïde ou autres maladies infectieuses.

1re injection. . 22 mars. . réaction générale nulle.

2e — . . 29 mars. . — —

3e — . . 19 avril. . — —

4e — . . 26 avril. . — —

Avant la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 6.400

— — rouges . . 5.600.000

Agglutination. — Néant.

Fixation. — Néant.

Vingt-quatre heures après la première injection.

Sang. — Globules blancs. . . 6.000

— — rouges . . 3.200.000

Agglutination. — Néant.

29 mars :

Agglutination. — Au 1/2000.

30 mars :

Agglutination. — Au 1/3500.

Fixation. — Néant.

20 juin :

Agglutination. — Positive à 1/500 négative au 1/1000.

Observation 6

M. François D..., clerc d'avoué, 21 ans.

N'a jamais eu la typhoïde ni aucune autre maladie infectieuse.

1re injection. .	22 mars. .	réaction générale légère.	
2e — . .	29 mars. .	—	nulle.
3e — . .	4 avril. .	—	—
4e — . .	18 avril. .	—	—

Avant la première injection :

Agglutination. — 0.

Vingt heures après la première injection :

Agglutination. — 0.

27 mars :

Sang. — Globules blancs. . . 8.400

— — rouges . . 3.600.000

Agglutination. — 0.

30 mars :

Agglutination. — Au 1/30.

4 avril :

Sang. — Globules blancs. . . 6.000

— — rouges . . 5.620.000

5 avril :

Agglutination. — Au 1/3000.

12 avril .

Agglutination. — Au 1/4000.

Observation 7

M^me^ B..,, AGÉE DE 35 ANS.

N'a pas eu la fièvre typhoïde.

1re injection. . 1er avril. . réaction générale nulle.

2 — . . 8 avril. . — —

3e — . . 15 avril. . — —

4e — . . 22 avril. . — —

Avant la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 15.480

— — rouges . . 5.600.000

Agglutination. — 0.

Fixation. — 0.

Quinze heures après la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 10.946

— — rouges . . 5.600.000

Agglutination. — 0.

Fixation. — 0.

Vingt-quatre heures après la première injection :

Agglutination. — 0.

Fixation. — 0.

10 avril :

Agglutination. — 1/500.

Fixation. — Positive.

12 avril :

Agglutination. — 1/8000.

13 avril :

Agglutination. — 1/10000.

18 avril :

Agglutination. — 1/10000.

20 juin :

Agglutination. — 1/500.

Observation 8

M^lle^ Charlotte F..., agée de 24 ans.

N'a pas eu la typhoïde.

1re injection. .	1er avril. .	réaction générale légère.
2e — . .	8 —	—	nulle.
3e — . .	15 —	—	—
4e — . .	22 —	—	—

Avant la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 9.200

— — rouges. . . 5.280.000

Agglutination. — 0.

Fixation. — 0.

Taux d'hémoglobine au Tallywist. . . 80

Trois heures après la première injection :

Sang. — Globules blancs. . . 9.200

— — rouges . . 3.840.000

Agglutination. — 0.

Quinze heures après la première injection :

Agglutination. — 0.

Fixation. — 0.

Vingt-quatre heures après la première injection :

Agglutination. — 0.

Fixation. — Positive, mais faible.

10 avril :

Agglutination. — 1/300.

Fixation. — Positive.

13 avril :

Agglutination. — 1/1000.

15 avril *avant* la troisième injection :

Sang. — Globules blancs. . . 10.300

— — rouges . . 5.140.000

15 avril une heure *après* l'injection :

Sang. — Globules blancs. . . 9.600

— — rouges . . 5.110.000

18 avril :

Agglutination. — 1/1000.

Observation 9

M. Louis G..., ÉTUDIANT, 18 ANS.

N'a jamais eu la typhoïde.

1re injection.	29 mars.	réaction générale	moyenne.
2e —	4 avril.	—	légère.
3e —	12 avril.	—	nulle.
4e —	19 avril.	—	—

Avant la première injection :

Agglutination. — 0.

Fixation. — 0.

Une heure après la première injection :

Aphatie, frisson, courbature, température 38°,7. Obligé de se coucher de midi à 3 heures. A ce moment retour complet à la santé et bien être.

Vingt-quatre heures après :

Agglutination. — Au 1/30.

Fixation. — 0.

5 avril :

Agglutination. — 1/400.

12 avril :

Agglutination. — Au 1/1800.

Fixation. — 0,

20 juin :

Agglutination. — Au 1/1000 négatif à 1/5000.

Observation 10

M. Edmond W..., agé de 22 ans.

N'a jamais eu la typhoïde, ni autre maladie infectieuse :

1re injection.	1er avril.	réaction générale	nulle.
2e —	8 —	—	—
3e —	15 —	—	—
4e —	22 —	—	—

Avant la vaccination :

Sang. — Globules blancs. . . 10.400

— — rouges . . 2.560.000

Agglutination. — Au 1/10.

Fixation. — Négative.

Taux de l'hémoglobine. 90

Quinze heures après :

Sang. — Globules blancs. . . 10.400

— — rouges . . 4.480.000

Vingt-quatre heures après :

Agglutination. — 0.

Fixation. — Positive.

10 avril :

Agglutination. — 1/500.

Fixation. — Positive.

13 avril :

Agglutination. — 1/500.

15 avril :

Sang. — Globules blancs. . . 8.400

— — rouges . . 2.940.000

18 avril :

Agglutination. — 1/1800.

20 juin :

Agglutination. — 1/1000.

Observation 11

M^lle^ Marcelle L..., infirmière, 21 ans.

N'a jamais eu la typhoïde ou autre maladie infectieuse.

1re injection. . 8 mars. . réaction générale légère.
2e — . . 15 mars. . — nulle.
3e — . . 22 mars. . — légère.
4e — . . 29 mars. . — nulle.

Voir au chapitre agglutines l'observation *in extenso*.

Agglutination

CHEZ LES VACCINÉS DE PLUSIEURS MOIS

	1/10	1/30	1/50	1/100	1/200	1/400	1/500
Mlle E.	+	+	+	+	+	faible	»
M. M.	+	+	+	+	faible	0	»
M. B.	+	+	+	0	0	0	»
Mlle H.	+	très faible	0	0	0	0	»
Mme J.	faible	0	0	0	0	0	»
M. C.	faible	0	0	0	0	0	»
M. W.	0	0	0	0	0	0	»
Mme C.	0	0	0	0	0	0	»
Mme A.	0	0	0	0	0	0	»
M. B.	»	»	»	»	»	»	»
M. P.	+	faible	»	»	»	»	»
Mme N.	+	»	»	»	»	»	»
M. J.	+	+	+	+	+	»	»

CONCLUSIONS

Il existe une méthode inoffensive de vaccination contre la fièvre typhoïde (bacilles typhiques chauffés) méthode qui fait apparaître dans le sang des sujets vaccinés, les substances et modifications que l'on constate chez les individus guéris de fièvre typhoïde spontanée et qui sont regardées comme les réactions d'immunité.

Tous les procédés qui découlent de cette méthode vaccinale, se réduisent à faire pénétrer dans l'organisme du vacciné des doses progressivement croissantes de bacilles d'Eberth privés de vitalité. Ce bacille mort constitue une sorte de petite ampoule chargée de toxine; la dose ainsi contenue n'est pas pondérable en raison de son poids très léger ; mais l'ampoule qui la renferme à dose sensiblement immuable peut-être numérée et l'addition des ampoules remplace ici le poids que fournirait la balance.

Cette vaccination provoque à des degrés très élevés l'apparition d'anticorps tels que agglutinines, sensibilisatrises, stimulines, opsonines, bactéricidines, bactériolysines. On les retrouve encore ces substances à des périodes éloignées de cette vaccination.

Ces réactions de laboratoire se trouvent concordantes de tous points avec les résultats enregistrés par la clinique et l'épidémiologie. Dans le monde entier les divers expérimentateurs ont reconnu qu'avec des vaccins chauffés. (Méthode découverte par MM. Chantemesse et Vidal en 1888, et dans laquelle pour tranformer le virus en vaccin, les auteurs qui se sont succédé, chauffèrent d'abord à 120°, puis 100°, 60°, 57°, 53°), on diminue le taux de la morbidité et surtout de la mortalité de la fièvre typhoïde.

Bien que quelques-uns de ces vaccins aient reçu de la part d'auteurs de notre pays, des noms de savants étrangers, il nous plaît de nous souvenir que le premier vaccin antityphoïde efficace et inoffensif est une découverte française.

Vu : le Président de la thèse,
CHANTEMESSE

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Balthazard. — Toxine et antitoxine typhique. Thèse, Paris, 1903.

Bassenge et Rimpau. — Beitrag zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. Centr. bl. f. Nakter, 1904.

Bassenge et Mayer. – Zur Schutzimfhung gegen Typhus. D. med. Wochenschrift, n° 10, 1905.

Beumer et Peiper. — Zur OEtiologischen Bedentung der Typhus bacillen. Cent, Bl. f. Klin. medic., 1886.

Castellani. — Observations on typhoïd vaccination in man with attenuated live cultures. Lancet, vol. 11, n° 8, 1909.

Chantemesse. — Toxine typhique soluble. Congrès de Madrid. Presse médicale, 13 avril 1898.

Chantemesse et Widal. — Recherches sur le bacille typh. et l'étiologie de la fièvre typhoïde. Arch. de physiologie normale et pathologique, p. 217, 1887.

— De l'immunité contre le virus de la fièvre typhoïde, conférée par les substances solubles. Annales de l'Institut Pasteur, 1888.

— Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Annales de l'Institut Pasteur, 1892.

Chantemesse (A.). — Prophylaxie et vaccination contre la f. typhoïde. Bullet. Acad. de Méd. Séance 7 décembre 1909.

— Sur la prophylaxie de la f. typhoïde. Bullet. Acad. de Méd. Séance du 28 décembre 1909.

— Sur la prophylaxie de la f. typh., Bullet. Acad. de Méd. Séance du 8 février 1910.

— Sur la vaccination antityphique. Bullet. Acad. de Méd. Séance du 14 février 1911.

— Vaccination antityphoïde. Bullet. Acad. de Méd. Séance du 5 décembre 1911.

— Sur la vaccination antityphoïde. Bullet. Acad. de Med. Séance du 19 décembre 1911.

Courmont et Rochaix. — Immunisation par la voie intestinale. Acad. des Sciences, 20 mars 1911.

— La vaccination antityphique par la voie intestinale. Presse Médicale, 3 juin 1911.

— Vaccination par voie intestinale et monoconsécutive. Revue de Médecine, octobre 1911.

— Modifications spécifiques du sérum. Immunisation antityphique de l'homme par voie intestinale. Journal de phynologuet de pathologie générale. tome 14, n° 2, 15 mars 1912.

Delille (Armand). — Technique du diagnostic par la méthode de déviation du complément, un volume 1911. Masson éditeur.

Firth (R.-H.). — A statistical study of antienterie inoculation. J. R. A. M. C., n° 6, 1911.

Frenkel et Simmonds. — Die œtiologische Bedeutung des Typhus bacillus. Hambourg et Leipzig, 1886.

Frenkel. — Zur Lehre von des pathogenen Eigenschaften des Typhus bacillus. Centr. Bl. zur klin. med., n° 10, 1886.

Friedberger et Moreschi. — Vergleichende Untersuchungen uber die aktive Immunisierung von kaninchen gegen cholera au Typhus. Centr. Bl. f. Bakter Bd., XXXIX, 1905.

— Uber Typhuschutzimpfungen. Centr. Bl. f. Bakter Bd. XXXIX, 1905.

— Beitrag. zur aktiven Immunisierung des Menschen

gegen Typhus. D. med. Wochenschrift, XXXII, 1906.

Foix. — Leucoactivité et pouvoir leuco-activant. Thèse de Paris.

Hamilton (A.). — Experiments in antityph, inoculation. Transaction of the Chicago Path. Society, vol. VIII, 1911.

Hahn (G.). — Uber die baktericide Wirkung des Menschen Blutserums gegenuber Typhus bacillen D. arch. f. Klin. med. Bd. XXXII, 1905.

— Immunisierung u. Heilversuche mit den plasmatischen Zellsaeften von Bakterien. Munchener med. Wochenschrift, 1897.

Harrisson. — Report on the result of experiments in connection with antityphoïd vaccine. J. of. R. A. M. C., mai 1907.

Hetsch et Kutscher. — Vergleichen de Untersuchungen uber verschiedene Verfahren der Typhus chutzimpfung. B. Specialler Teil. Klin. Yahrb. Bd. XIV, 1905.

Joltrain. — Nouvelles méthodes de séro-diagnostic, un vol. 1910, Maloine édit.

Kolle et Rufus.—Experimenteller Beitrag zur Typhus immunitat Zeitschrift f. Hyg. u. Infekt. Krank. Bd., XLVI, 1904.

Kutscher et Meinicke. — Zeitschrift f. Hyg., avril 1906.

Landouzy. — Sur l'emploi facultatif de la vaccination antityphique dans l'armée. Presse médicale, 2 sept. 1911.

Leishmann. — The blood changes following typhoïd inoculation, J. R. A. M. C., 1905.

— The progress of antityphoïd inoculation in the army, J. R. A. M. C., mai 1907.

— Statistical table of the recent results of antityphoïd inoculation J. R. A. M. C. Vol. XII, 1909.

— Some points concerning typhoïd vaccine. Practitioner, vol. 85, 1910.

Leishmann Harrisson. — Smallmann Tulloch. An investigation. Upon the blood changes following antityphoïd vaccine, Hourn. of. Hyg. Bd. V. 1905.

Macfadyen. — On the bacteriolytic power of the blood and on its relation to the problem of antityphoïd inoculations. Lond. Brit. Med. Journ., p. 882, 1903.

Maurel. — Action réciproque du bacille typhique et de nos leucocytes. Soc. de biologie, 18 décembre 1900.

Milhit (J). — Les opsonines, thèse de Paris.

Morgenroth. — Beobachtung uber Ergebnisse der Typhus Schutztruppe f. S. W. Afrika. Arch. f. Schiffs u Truhen Hyg. 517-529, 1905.

Nattan-Larrier. — Prophylaxie de la fièvre typhoïde par le vaccin de Wright. Presse médicale, p. 779, 1904.

Netter. — Inoculations préventives contre la fièvre typhoïde. Bulletins de l'Inst. Pasteur, n° 24, 1906.

Ostrianine. — Annalles Pasteur 1901. Sur les propriétés bactéricides du sérum sanguin pendant les maladies.

Pfeiefer et Kolle. — Experimentele Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfungen des Meuschen gegen Typhus ab dominalis. D. med. Wochenschrift. 12 nov. 1896.

M. Renaud. — Etude biologique du vaccin antityphique. Presse médicale, 15 juillet 1911.

Rodet et Laggriffoul. — Sérum antityphique, et propriétés bactéricides et antibactéricides. Compt. Rend. Soc. Biologie, 9 novembre 1907.

Russell. — The prevention and treatment of typhoïd fever with anti-typhoïd vaccine. Boston med. a. Surg. Journ., 1911.

Sacquépée. — Variabilité de l'aptitude agglutinative du bacille d'Eberth. Annales Pasteur, 1901, p. 249.

Sanarelli. — Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale. Annales Inst. Pasteur, 1892.

Sanadzé. — Recherches expérimentales sur la réaction de fixation de Bordet-Gengon particulièrement étudiée dans des sérums antityphiques. Compt. rend. Soc. Biologie, 1908.

Sappington. — Studies in typhoïd vaccines and opsonins. Journ. of. med. research, vol. 12, 1910.

Schoene. — Spezifische komplement bindende Stoffe im Blutserum von Typhus bacillentrægern, 1908. Munch. med. Wochenschrift, 1063-1065.

Shiga. — Uber aktive Immunisierung der Menschen gegen den Typhus bacillus. Berlin. Klin. Wochenschrift, p. 99, 1904.

Sirotinin. — Die Uebertragung von Typhus bacillen auf Versuchsthiere. Zeitzchrift f. Hyg. Bd. I, 1886.

Stern. — Uber Immunitat gegen abdominal Typhus. D. med. Wochenschrift, n° 37, 1892.

Vincent. — Les méthodes de vaccination antityphique, leur emploi dans l'armée. Arch. de méd. et de pharm. milit., 424-454, 1908.

— Rapport sur les épidémies. Journ. off., 6 nov. 1909.

— Sur la vaccination antityphique. Soc. biologie, 29 juil. 1911.

— Remarques sur la vaccination antityphique. Presse médicale, 29 nov. 1911.

— Résultats de la vaccination antityphoïdique au Maroc. Revue d'hyg. et de police sanitaire, 20 décembre 1911.

— Les bases expérimentales de la vaccination antityphique. Comp. rend. Acad. des Sciences, t. L.L.L., n° 6, 1910.

Vincent. — Sur l'immunisation active de l'homme contre la fièvre typhoïde. Nouveau vaccin antityphique. *Ibid.*, t. LLL, n° 8, 1910.

Wassermann. — Experimentellen Beitræge sur Frage der aktiven Immunisierung des Menschen. Festschrift. f. R. Koch. Centr. Bl. f. Bakter Bd. XXXV, 1904.

Wassermann et Coli. — Experimentellen Beitrag sur Typhus immunitat, Zeitschrift f. Hyg., t. XLVI, 1904.

Widal. — Sero-diagnostic de la fièvre typhoïde. Société méd. des hôpitaux, 26 juillet 1896.

Widal et Lesourd. — Recherches expérimentales et cliniques, sur la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. Séance du 27 juillet 1901 de la Société de biologie.

WIDAL ET NOBECOURT. — Dissociation de la propriété immunisante et de la propriété agglutinante. Comptes rendus de la Société de biologie.

WRIGHT ET SEMPLE. — Remarks ou vaccination against typhoïd fever. Brit. med. Journ., 30 janvier 1897.

WRIGHT. — On the method of measuring the bactericidal power of the blood for experimental purposes, Lancet, 1er déc. 1900.

WRIGHT ET LEISHMANN. — Remarks on the results which have been obtained by the antityphoïd inoculations and on the methods which have been employed in the preparation of the vaccine Brit. med. Journ., 20 janvier 1900.

WEISGERBER. — Etude sur l'état actuel de la vaccination contre la fièvre typhoïde.

YVERT. — Les méthodes de vaccination antityphique. Gazette des hôpit. de Lyon, 1909.

MAYENNE, IMPRIMERIE CHARLES COLIN